

ISSN 2413-9432

BIOMEDICAL

PHOTONICS

Специальный выпуск /2018

В НОМЕРЕ:

**Материалы VII Всероссийского
конгресса «Фотодинамическая
терапия и фотодиагностика»**

Москва

27-28 сентября 2018 г.

BMP

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



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

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



ЗАО «Компания Витамакс»

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

BIOMEDICAL PHOTONICS

BIOMEDICAL PHOTONICS –

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

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

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

Редакция:

Зав. редакцией	Иванова-Радкевич В.И.
Научный редактор	проф. Мамонтов А.С.
Литературный редактор	Моисеева Р.Н.
Выпускающий редактор	Мачинская Е.А.
Переводчики	Урлова А.Н. Романишкин И.Д.
Компьютерный дизайн	Кренева Е.И.
Компьютерная верстка	Шалимова Н.М.

Адрес редакции:

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

Адрес для корреспонденции:

125284, Москва, а/я 13

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

Индекс по каталогу агентства

«Роспечать» – 70249

Редакция не несет ответственности за
содержание рекламных материалов.

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

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

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

УЧРЕДИТЕЛИ:

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

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

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

Каприн А.Д., академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,
генеральный директор Национального медицинского исследовательского
центра радиологии Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

Blondel V., профессор Университета Лотарингии, руководитель отделения
Здравоохранение-Биология-Сигналы (SBS), (Нанси, Франция)

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

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

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

BIOMEDICAL PHOTONICS

FOUNDERS:

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

EDITOR-IN-CHIEF:

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

DEPUTY CHIEF EDITOR:

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

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

EDITORIAL BOARD:

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

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

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

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

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

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

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

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

Blondel V., PhD, professor at University of Lorraine, joint-Head of the Health-Biology-Signal Department (SBS) (Nancy, France)

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

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

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

BIOMEDICAL PHOTONICS –

research and practice, peer-reviewed, multidisciplinary journal.

The journal is issued 4 times per year.

The circulation – 1000 copies., on a quarterly basis.

The journal is included into the List of peer-reviewed science press of the State Commission for Academic Degrees and Titles of Russian Federation

The journal is indexed in the international abstract and citation database – Scopus.

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

Editorial staff:

Chief of the editorial staff	Ivanova-Radkevich V.I.
Science editor professor	Mamontov A.S.
Literary editor	Moiseeva R.N.
Managing editor	Machinskaya E.A.
Translators	Urlova A.N. Romanishkin I.D.
Computer design	Krenea E.I.
Desktop publishing	Shalimova N.M.

The Address of Editorial Office:

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

Corresponding to:

125284, Moscow, p/o box 13

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

The subscription index of «Rospechat» agency – 70249

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

Материалы VII Всероссийского конгресса «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика»

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И РАЗРАБОТКА ОБОРУДОВАНИЯ

ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ ХЛОРИНОВОГО РЯДА В СОСТАВЕ ФТОРУГЛЕРОДНОЙ ЭМУЛЬСИИ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РАКА

Атаева А.Н.¹, Махмудова Б.В.¹, Маркова А.А.²,
Беляева Е.В.², Курков С.В.³, Чкаников Н.Д.²,
Штиль А.А.⁴

¹МГУ им.М.В. Ломоносова, Москва, Ломоносовский
проспект, 27 к. 1

²ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва,
ул. Вавилова, 28

³МФТИ, Московская область, г. Долгопрудный,
Институтский переулок, 9

⁴РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва,
Каширское шоссе, 24

Цель. Для повышения эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) за счет введения фотосенсибилизатора в состав перфторуглеродной эмульсии, обладающей высокой способностью растворять кислород, синтезированы симметричные хлорины с перфторуглеродными заместителями ($-C_2F_5$, $-C_4F_9$, $-C_6F_{13}$), присоединенными к четырем мезо-положениям через (тетрафторфенокси)метиленовый спейсер. Для повышения содержания кислорода в опухолевом очаге использовали перфторуглеродные эмульсии, что увеличивает эффективность ФДТ, а в случае гипоксических опухолей создает принципиальную возможность применения такого метода лечения.

Материалы и методы. Опухолевые клетки человека: HCT116 (колоректальная карцинома), MCF7 (карцинома молочной железы), SCOV3 (карцинома яичника); МТТ-тест, конфокальная микроскопия.

Результаты. Хлорины в составе перфторуглеродных эмульсий показали высокую фотоиндуцированную цитотоксичность в субмикромольных концентрациях при низкой темновой. Инкубированные в течение 24ч с фотосенсибилизаторами клетки после освещения в нормоксии и в гипоксии (0,5% кислорода) гибли по механизму некроза, наблюдавшегося на конфокальном микроскопе при окрашивании пропидия иодидом. Фотосенсибилизаторы в составе перфторуглеродных эмульсий активнее, чем в свободном виде.

Выводы. Фторхлориновые соединения в составе перфторуглеродных эмульсий показали высокую эффективность как в условиях нормоксии, так и в условиях гипоксии. Механизм гибели опухолевых клеток – фотоиндуцированный некроз. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №18-315-00432.

ФОТОДИАГНОСТИКА И ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ИНТРАКРАНИАЛЬНОЙ И ПОДКОЖНОЙ МОДЕЛЕЙ КРЫСИНОЙ ГЛИОМЫ-С6

Соломицкий Д.Н.¹, Гаджиагаев В.С.¹,
Шемякин И.О.¹, Иванов М.², Михайлова Н.В.¹,
Новак В.Д.¹, Гурбанназаров М.Х.¹,
Мыльникова А.А.¹, Симкина Д.В.¹

¹Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия

²Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Наличие адекватной модели глиобластомы необходимо для анализа эффективности различных методов лечения, существующих в современной нейроонкологии. Как интракраниальная, так и подкожная модели крысиной глиомы С6 могут служить альтернативными вариантами для достижения этих целей. Произвести оценку и сравнительный анализ подкожной и интракраниальной моделей глиомы С6 для определения перспектив и возможностей методов фотодиагностики и фотодинамической терапии (ФДТ).

Материалы и методы. В лабораторных условиях осуществлено введение клеток крысиной глиомы линии С6 крысам линии Wistar массой 250-350 г. У первой группы животных опухоль была привита подкожно в латеральную область правого бедра (1 млн. клеток), у второй – субдурально (500 тыс. клеток) в проекции теменной доли правого полушария. В дальнейшем животным обеих групп проводились сеансы фотодиагностики с использованием фотосенсибилизатора («Радахлорин»; 1 мг/кг, внутривенно однократ-

но) и аппарата ECO-Skin. ФДТ проводилась с использованием лазерного аппарата Алод-01 (Алком медика, Россия), длина волны 662 нм, в дозе 25 и 50 Дж/см², с последующей оценкой эффекта фотобличинга. В ходе исследования проводилась оценка размеров подкожных опухолей.

Результаты. Гистологическое исследование подтверждает наличие опухолевого процесса, отвечающего критериям глиомы С6. Характерные признаки злокачественного роста более выражены в интракраниальной модели. Результаты фотодиагностики свидетельствуют об отсутствии значимой разницы между данными группами. После сеанса ФДТ изучена глубина фотобличинга на макропрепарате головного мозга. При гистологическом исследовании обеих моделей были выявлены признаки некроза и апоптоза в области опухоли. Также было отмечено уменьшение размеров подкожной опухоли по данным динамического измерения.

Выводы. Каждая из исследованных моделей крысиной глиомы линии С6 имеет определенные преимущества и недостатки по отношению друг к другу и может быть использована для решения поставленных задач в соответствующих условиях эксперимента.

Результаты: Разработан алгоритм спектрально-флуоресцентных исследований и реализующие его программно-аппаратные решения, обеспечивающие автоматическую регулировку времени накопления фотоприемника спектроанализатора в зависимости от интенсивности входного флуоресцентного сигнала. Проведенные исследования показали, что предложенный подход реализует как неискаженную регистрацию флуоресцентного сигнала при высоких концентрациях, так и качественную регистрацию флуоресцентного сигнала при низких концентрациях на фоне шумов. В результате достигается динамический диапазон неискаженной регистрации флуоресцентных сигналов более 3 порядков.

Выводы: Расширение динамического диапазона спектроанализатора ЛЭСА-01-«Биоспек» обеспечивает возможность корректного (качественного) проведения фармакокинетических исследований фотосенсибилизаторов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-08-01112 А).

РАСШИРЕНИЕ ДИНАМИЧЕСКОГО ДИАПАЗОНА СПЕКТРОАНАЛИЗАТОРА ДЛЯ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Ахлюстина Е.В.², Меерович Г.А.^{1,2}, Савельева Т.А.^{1,2}, Линьков К.Г.^{1,3}, Лощенов В.Б.^{1,2,3}

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

²Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва

³ООО «БИОСПЕК», Москва

Цель: Одним из важнейших требований для проведения исследований фармакокинетики и биораспределения фотосенсибилизаторов является широкий динамический диапазон метода измерения, который должен быть не менее трех порядков. Цель работы – расширение динамического диапазона спектроанализатора ЛЭСА-01 «Биоспек» для фармакокинетических исследований фотосенсибилизаторов.

Материалы и методы: Флуоресцентные оптические фантомы с различной концентрацией фотосенсибилизатора Тиосенс (тетра-3-фенилтиофталозианина гидроксид алюминия в липосомальной лекарственной форме) были использованы для апробации предложенного метода. Для этого был использован спектрально-флуоресцентный метод определения концентрации фотосенсибилизаторов с использованием спектроанализатора ЛЭСА-01-«Биоспек».

ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЯМОГО ВОЗБУЖДЕНИЯ КИСЛОРОДНЫХ МОЛЕКУЛ КРАСНЫМ СВЕТОМ

Бендикис А.С., Козлов А.С., Гончаров С.Е., Красновский А.А.

Федеральный исследовательский центр биотехнологии, Институт биохимии им. А.Н. Баха, РАН, Москва

Цель. Предполагают, что терапевтические эффекты низко интенсивного лазерного излучения в видимой, красной и ИК областях могут быть связаны с поглощением света кислородными молекулами. Однако абсорбционные полосы кислорода в нормальных условиях настолько слабы, что не могут быть записаны стандартными спектрофотометрами. Несколько лет назад наша группа разработала методики изучения этих полос путем измерения скорости окисления химических ловушек синглетного кислорода при прямом лазерном возбуждении кислородных молекул. В настоящее время нами разработан новый подход на основе прямой регистрации фосфоресценции кислорода. В данной работе приводятся первые результаты этого исследования, направленного на изучение красных полос поглощения кислорода (690 и 765 нм) в средах, слабо дезактивирующих синглетный кислород, которые мы рассматриваем как модель более сложных биологических важных систем.

Материалы и методы. Для регистрации инфракрасной (1270 нм) фосфоресценции собран спектрометр

на базе охлаждаемого фотоумножителя, электронной системы счета фотонов и диодных лазеров. В качестве растворителей использованы слабо дезактивирующие синглетный кислород среды CCl_4 и C_6F_6 . Для сравнения отдельные эксперименты были выполнены с применением ловушек синглетного кислорода.

Результаты. Показано, что лазеры 690 и 765 нм возбуждают фосфоресценцию при 1270 нм в не содержащих пигментов растворах. Свечение подавляется тушителями синглетного кислорода и усиливается при продувке чистым кислородом. Сравнение квантовой эффективности фосфоресценции при прямом и фотосенсибилизированном возбуждении кислородных молекул позволило определить оптическую плотность кислорода в максимуме 765 нм, которая совпала с полученной ранее с помощью химических ловушек. При изучении полосы при 690 нм результаты оказались более сложными. Показано, что при возбуждении в этой области синглетный кислород генерируется не только не только молекулами кислорода, но и их комплексами с другими органическими молекулами.

Выводы. Мы полагаем, что полученные результаты имеют фундаментальное значение для развития метода лазерной терапии и выбора источников света для ее применения. См. ссылки в работе: Krasnovsky A.A., Kozlov A.S., Journal of Biomedical Photonics & Engineering, 2017, vol. 3, № 1, 010302: 1-10.

MTHPC-LOADED EXTRACELLULAR VESICLES OUTPERFORM LIPOSOMAL MTHPC BY AN INCREASED STABILITY AND PHOTOCYTOTOXICITY EFFECT

Millard M.^{1,2}, Yakavets I.^{1,2}, Lassalle H.P.^{1,2}, Piffoux M.³, Gazeau F.³, Silva A.³, Bezdetnaya L.^{1,2}

¹CRAN, CNRS UMR7039, Université de Lorraine, France

²Institut de Cancérologie de Lorraine, France

³Laboratoire Matière et systèmes complexes, Université Paris-Diderot, France

Introduction. *Meta*-tetra(hydroxylphenyl)chlorin (mTHPC) is a clinically approved photosensitizer (PS) for photodynamic therapy (PDT) though it is partially aggregated in the bloodstream. In order to improve the poor mTHPC tumor selectivity, different attempts of nanovectorisation were conducted. Liposomal mTHPC (Foslip®) demonstrated favorable pharmacokinetic properties. However, rapid liposomes destruction during circulation and rapid mTHPC release are obvious shortcomings. Alternatively, mTHPC nanovectorisation by extracellular vesicles (EVs) could be an attractive option. Derived from the cells, EVs possess a natural stability in the bloodstream and ability to deliver cargo molecules into cells.

Aim. To determine whether mTHPC nanovectorisation by EVs could influence mTHPC distribution and PDT efficiency compared to liposomal formulation.

Material and methods. Multicellular spheroid (MCTS) is a non-vascularized micro-tumor tridimensional model of cells. Compared to monolayer cells, MCTS show microenvironment similar to *in vivo* situation. *In vivo* study was performed after HT29 subcutaneous xenografts.

Results. Membrane integrity of mTHPC-EVs was conserved in circulation in contrast to Foslip®, which is rapidly destroyed. In MCTS, mTHPC-EVs demonstrated 2-times higher photocytotoxicity compared with Foslip®. This result can be related to increased mTHPC-EVs diffusion in MCTS, deeper than 100 µm. *In vivo* preliminary results showed an improvement of PDT efficacy. 45 days were required to obtain 10-times initial tumor volume ($10 \times V_0$) after *i.v.* injection of mTHPC-EVs compared to Foslip® where $10 \times V_0$ was already reached at 30 days.

Conclusion. These results suggested the interest of EVs in mTHPC-PDT. The authors thank biolitec research GmbH (Jena, Germany) for gently providing mTHPC and French Ligue contre cancer (CCIR-GE) for financial support.

THE APPLICATION OF DRUG-IN-CYCLODEXTRIN-IN LIPOSOME NANOSTRUCTURES FOR TEMOPORFIN-MEDIATED PDT

Yakavets I.V.^{1,2,3}, Millard M.^{2,3}, Lassalle H.P.^{2,3}, Zorin V.P.^{1,4}, Bezdetnaya L.^{2,3}

¹ Belarusian State University, Belarus

² CRAN, CNRS UMR 7039, Université de Lorraine, France

³ Institut de Cancérologie de Lorraine, France

⁴ International Sakharov Environmental Institute, BSU, Belarus

Introduction. One of the most potent photosensitizer (PS) used in PDT, meta-tetra(hydroxyphenyl)chlorin (mTHPC), requires low light doses and concentrations to be photoactive. However it encounters several complications originating from its poor solubility in aqueous medium, leading to aggregation, problematic systemic administration and suboptimal biodistribution. To improve the transport of mTHPC to target tissue and to strengthen its intra-tissue accumulation, we propose the coupling of two independent delivery systems by encapsulating of cyclodextrin/mTHPC inclusion complexes into liposomes to achieve Drug-in-Cyclodextrin-in-Liposome (DCL) nanoparticles. Encapsulation of β -cyclodextrin-complexed drug into liposomes may increase the drug loading capacity, entrapment efficiency, restrain the dissociation of drug/ β -cyclodextrin complexes and prolong its systemic circulation.

The aim. To study the mTHPC-DCL distribution in experimental tumor models *in vitro*

Materials and methods. mTHPC was kindly provided by biolitec research GmbH (Jena, Germany). DCLs were prepared using thin film hydration method with subsequent extrusion and purification by means of minicolumn gel-chromatography.

Results. After optimization of DCL composition, we choose double loaded TDCL nanoconstruct, when trimethyl- β -cyclodextrin/mTHPC inclusion complexes are encapsulated in the inner aqueous core of liposomes, and mTHPC molecules are incorporated in lipid compartment. We studied mTHPC accumulation and localization in 3D tumor multicellular spheroid model. We demonstrated that the application of TDCL resulted in homogeneous distribution of mTHPC across the whole spheroid. Such efficient intra-tissue delivery is related to the extremely high affinity of trimethyl- β -cyclodextrin to mTHPC, which was confirmed by means of exclusion gel-chromatography.

Conclusion. The data obtained demonstrated the benefits of hybrid nanostructures application for mTHPC mediated PDT treatment.

This study was supported by Belarussian Republican Foundation for Fundamental Research (grant M17MC-028), the Ministry of Education of the Republic of Belarus and French "Ligue National contre le Cancer". The authors thank biolitec research GmbH (Jena, Germany) for providing mTHPC.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НЕИНВАЗИВНОГО «ХОЛОДНОГО» СВЕТОДИОДНОГО ЛИПОЛИЗА (НХСЛ) В ОКНЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОЗРАЧНОСТИ ТКАНЕЙ

Никонов С.Д.^{1,2}, Милашевич С.Ю., Пасман Н.М.¹,
Сергеева И.Г.¹

¹Новосибирский государственный университет (НГУ),
г. Новосибирск

²Новосибирский НИИ туберкулеза, г. Новосибирск.

Цель. Апробировать отечественный медицинский светодиодный генератор для реализации технологии НХСЛ.

Материалы и методы. Социальная востребованность удаления избыточных отложений подкожного жира привела к разработке операции липосакции (ЛС). Входя в ТОП-5 самых востребованных операций в США, ЛС затратна и сопряжена с риском осложнений и жестким реабилитационным сопровождением. Поэтому интенсивно разрабатываются технологии неинвазивного удаления жировых отложений, основанные на липолитических эффектах низкоэнергетического лазерного излучения (НИЛИ) длиной волны 630нм. Механизм липолиза основан на свойстве энер-

гии света проникать в субдермальный слой с активацией экспрессии генов – индукторов комплемента с исходом в апоптоз адипоцитов с формированием в мембране пор, через которые внутриклеточный жир перемещается во внеклеточное пространство и катаболизируется в лимфатической системе до жирных кислот. Замена дорогостоящего лазерного источника энергии 4-го класса опасности на экономичные безопасные светодиодные монохроматичные излучатели привела к созданию технологии НХСЛ, для которой отсутствует отечественное оборудование. Аппарат Латус Маска ($\lambda=650-675$ нм) для фотодинамической терапии. Процедуры НХСЛ выполняли 24 пациентам в возрасте 45-60 лет с индексом массы тела 29-35 и ожирением 1ст, без инфекционных и онкологических заболеваний. Осуществляли 4 процедуры НХСЛ кратностью 1 раз в неделю. Световой обработке подвергали кожные покровы живота и поясницы общей площадью 1000 см² в течение 30 мин при плотности мощности энергии 0,1Вт/см². До и после процедуры проводили замеры окружностей по линиям обхвата живота, талии и бедер.

Результаты. Лечебный эффект регистрировался после каждой процедуры НХСЛ у всех пациенток в виде обратимого уменьшения окружностей на 3-7см по линиям обхватов живота и талии, снижения веса на 0,3 – 0,5 кг. За курс лечения обхват живота сокращался на 6-11см при соблюдении обезжиренной диеты.

Выводы. Отечественный медицинский светодиодный генератор Латус Маска применим для процедур НХСЛ. Светодиодный липолиз является неинвазивной процедурой, способной в короткие сроки уменьшить толщину подкожного жирового слоя и окружности живота.

ПРОИЗВОДНЫЕ БАКТЕРИОХЛОРОФИЛЛА А С МЕТИОНИНОМ И МЕТИОНИН СУЛЬФОКСИДОМ

Метелёв А.П., Погорилый В.А., Ноев А.Н.,
Грин М.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский Технологический Университет», Институт Тонких Химических Технологий, Москва, Россия

Цель. Синтез и изучение производных бактериохлорофилла *a* с серосодержащими аминокислотами: метионин и метионин сульфоксид, изучение их физико-химических свойств и биологической активности.

Материалы и методы. О-этилоксим-N-этоксид-бактериопурпуринимида (ДЭБПИ) был получен по стандартной методике. Синтез ДЭБПИ с гидрохлоридом метилового эфира метионином в присутствии конденсирующего агента EEDQ протекал в дихло-

ристом метилена, в течение 24 часов, в инертной атмосфере аргона, при комнатной температуре и в отсутствии света. Реакция проходила в два этапа: сначала, в течение 15 минут перемешивался раствор с ДЭБПИ и EEDQ, далее после 15 минут был добавлен гидрохлорид метилового эфира метионина. Было проведено дальнейшее окисление до образования метионин сульфоксида. В качестве растворителя и окислителя использовался пероксид водорода (30%). Реакция протекала при интенсивном перемешивании, при комнатной температуре, в темноте, в течение 2 часов.

Результаты. О-этилоксим-N-этоксикарбиопурпуриномид был выбран в качестве лидерного соединения, которое хорошо зарекомендовало себя в биологических испытаниях. Были выбраны протеиногенная серосодержащая аминокислота метионин и его производная метионинсульфоксид для конъюгации с ФС. С впервые полученных производных ДЭБПИ с метиловым эфиром метионина и метионинсульфоксида были сняты и расшифрованы МАСС-спектры MALDI-TOF и ¹H-ЯМР-спектры.

Выводы. Полученные конъюгаты обладают максимумом поглощения в ближней ИК-области спектра, максимум поглощения которого составил 800 нм. Предполагается, что данные соединения имеют большее накопление, чем соединение лидер. Полученные данные свидетельствуют о перспективности использования серосодержащих производных бактериохлорофилла *a* в качестве фотосенсибилизаторов для ФДТ.

ФОТОСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ АМИНОАЛКИЛАМИДНОГО ПРОИЗВОДНОГО ХЛОРИНА E₆ УСИЛИВАЕТ ДЕЙСТВИЕ ЦИТОСТАТИКОВ НА РАКОВЫЕ КЛЕТКИ С ФЕНОТИПОМ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ

Ефременко А.В.^{1,2}, Феофанов А.В.^{1,2},
Суворов Н.В.³, Грин М. А.³, Миронов А.Ф.³

¹Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН, Москва

²Биологический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет», Москва

Цель: Исследовать совместное воздействие фотоиндуцированной активности ААХ и цитостатиков с различным механизмом действия (доксорубин, цисплатин) на клетки аденокарциномы молочной желе-

зы MCF7 и клетки MCF7R с фенотипом множественной лекарственной устойчивости (МЛУ).

Материалы и методы: Клетки MCF7 и MCF7R инкубировали совместно с ААХ и доксорубицином или цисплатином, облучали красным светом (доза света – 20 Дж/см²), и через 46 ч оценивали воздействие с помощью МТТ-теста. Результат сравнивали с эффектом доксорубина (или цисплатина) в отсутствии ААХ и с фотодинамическим воздействием ААХ в отсутствии цитостатиков.

Результаты: Аминоалкиламидное производное хлорина e₆ (ААХ) эффективно накапливается в цитоплазме клеток MCF7 и клеток MCF7R со сверхэкспрессией белка P-gp и вызывает фотоиндуцированную гибель этих клеток. Фактор резистентности R (отношение концентрации соединения, вызывающего 50% ингибирование роста/гибели клеток MCF7R и MCF-7) составил 23, 2,5 и 3,6 соответственно для доксорубина, цисплатина и ААХ. При инкубации клеток MCF-7 или MCF7R с цитостатиком и фотодинамическом воздействии с использованием ААХ происходит суммирование эффектов в случае доксорубина и их усиление в случае цисплатина.

Выводы: Фотодинамическое воздействие ААХ оказывает вспомогательный эффект на раковые клетки при использовании цитостатиков доксорубина и цисплатина, в том числе, и в случае клеток с фенотипом МЛУ.

ВЛИЯНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА РЕПАРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАН

Дуванский В.А.^{1,2}, Елисеенко В.И.¹, Шин Е.Ф.¹

¹ФГБУ «ГНЦ ЛМ им. О.К. Скобелкина ФМБА России»,

²РУДН, Москва

Цель: оценить влияние фотодинамической терапии (ФДТ) с микрокапсулированной формой фотодитазина, комплексированного с амфифильными полимерами с гидроксипатитом, на репаративные процессы экспериментальных огнестрельных ран.

Материалы и методы: проведен эксперимент на 70 нелинейных крысах. Животные были разделены на четыре группы. В контрольной применяли антисептики. В 1-й опытной ФДТ с 0,5% водным раствором фотодитазина. Во 2-й ФДТ с 0,5% фотодитазина, комплексированном с амфифильными полимерами, в форме геля. В 3-й ФДТ с микрокапсулированной формой 0,1% фотодитазина, комплексированного с амфифильными полимерами и гидроксипатитом, в виде геля. Использовали лазерный аппарат «АКТУС-2», длина волны излучения 661±0,03 нм, параметры воздействия – 1 Вт/см², 50 Дж/см².

Результаты: средние сроки исчезновения признаков воспаления, очищения раневой поверхности

от некротических тканей и появление очагов грануляционной ткани в контрольной группе составили $13,3 \pm 1,4$; $13,0 \pm 0,5$ и $14,1 \pm 0,9$ суток, в 1-й опытной группе – $10,1 \pm 0,3$; $9,9 \pm 1,1$ и $10,6 \pm 0,2$ суток, 2-й опытной группе – $6,7 \pm 0,5$, $6,7 \pm 1,6$ и $7,8 \pm 0,9$ дней, в 3-й опытной группе – $5,1 \pm 1,8$, $5,0 \pm 0,5$ и $5,5 \pm 0,4$ дней соответственно. Сроки заживления ран у крыс контрольной группы составили – $34,3 \pm 1,7$ суток, 1-й опытной группы – $30,2 \pm 1,4$ суток, индекс ускорения заживления составил 11,8%, у крыс 2-й опытной группы – $27,1 \pm 1,3$ суток, при индексе ускорения заживления 20,6%, 3-й опытной группы – $25,8 \pm 1,3$ суток, индекс ускорения заживления – 23,5%. Показатели заживления экспериментальных огнестрельных ран мягких тканей у животных 3-й опытной группы выше по сравнению со 2-й группой, однако статистически значимого различия между показателями этих групп не выявлено.

Выводы: фотодинамическая терапия с микрокапсулированной формой фотодитазина, комплексированного с амфифильными полимерами и гидроксипатитом обеспечивает быстрое и эффективное очищение раневой поверхности от фибринозно-некротических масс и микрофлоры, позволяет сократить сроки появления грануляций, начала эпителизации и полного заживления на 8,5 суток или на 24,8% по сравнению с традиционным лечением.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЛИМФОРЕИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Давыдов Е. В.¹, Алексеев Ю.В.², Тельпухов В.И.³,
Дуванский В.А.²

¹Ветеринарный центр «РосВет», ФГБОУ ВО МГУП, г. Москва, Россия.

²ФГБУ «ГНЦ ЛМ им. О.К.Скобелкина ФМБА России», Москва, Россия

³ФГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва.

Цель. Оценить влияние ФДТ на лимфорею после радикального удаления опухолей в эксперименте у домашних животных со спонтанными опухолями с использованием препарата Фотодитазин (Россия, регистрационный номер ЛС-001246 от 10.02.2006).

Материалы и методы. В онкохирургии при удалении объемных новообразований необходимо прибегать к иссечению с широким захватом окружающих тканей, при этом образуется значительная раневая поверхность, в результате чего одним из ранних осложнений после радикального удаления опухолей, является лимфорея. Исследование проводили на домашних животных со спонтанно воз-

никшими опухолями – собаки (n=3) и кошки (n=5) (животные опытной группы). Возраст животных колебался от 7 до 13 лет. Биологическое поведение опухолей у данных животных наиболее близко к биологическому поведению соответствующих опухолей у человека. Опухоли в морфологическом отношении были представлены низкодифференцированным дольковым, инвазивным протоковым раком молочной железы, фибросаркомой. В качестве фотосенсибилизатора (ФС) в организм животных вводили внутривенно Фотодитазин, в дозе 1 мг/кг массы тела, за 3 – 4 часа до облучения лазером, время рассчитывали, учитывая необходимость предварительно провести оперативное вмешательство, операцию начинали через 2 – 2,5 часа после введения ФС. Для активации ФС использовали лазерный аппарат мощностью до 1,5 Вт, длина волны – 660 ± 2 нм. Контролем служила группа животных (n=23) без проведения интраоперационной ФДТ. Доза облучения составила 200 – 350 Дж. Облучение ложа удаленных тканей проводили несколькими полями диаметром 2-3 см, затем операционную рану ушивали узловым швом, с постановкой дренажа.

Результаты. Осложнений в связи с проведенной ФДТ отмечено не было. Интересно отметить тот факт, что ранозаживление в группе животных с ФДТ прошло быстрее, чем в группе без ФДТ, а также в группе животных с ФДТ. В опытной группе наблюдалось существенное снижение лимфореи, практически отсутствовала экссудация в области шва, при этом ранозаживление шло быстрее, чем в контроле. В контрольной группе животных дренаж удаляли на 4-8 день, в то время как в опытной группе дренаж снимали на 2-4 день. При этом нами не было замечено выраженного терапевтического эффекта у животных, которым Фотодитазин наносили местно в виде орошения с экспозицией 30 мин, у таких животных ранозаживление и экссудация ничем не отличалась от контрольной группы.

Выводы. Таким образом, можно сказать, что фотодинамическая терапия, с предоперационным внутривенным введением Фотодитазина может применяться не только для соблюдения принципов абластики и антибластики, но и для реабилитации и улучшения качества жизни пациентов в послеоперационный период, особенно при обширных хирургических вмешательствах. Для достижения терапевтического эффекта необходимо внутривенное введение фотосенсибилизатора с последующей интраоперационной активацией. Необходимы дальнейшие исследования в этой области.

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ КЛЕТОК КРОВИ ПРИ ЛАЗЕРНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ С λ -1264 НМ И ФОТОДИНАМИЧЕСКОМ ЭФФЕКТЕ

Бархина Т.Г.¹, Алексеев Ю.В.², Иванов А.В.^{2,3}, Давыдов Е.В.⁴, Миславский О.В.², Гущин М.Ю.⁵

¹ФГБНУ «НИИ морфологии человека», г. Москва

²ФГБУ «ГНЦ лазерной медицины ФМБА России», г. Москва

³ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, г. Москва

⁴Ветеринарная клиника «Велес-Текстильщики», г. Москва

⁵ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва

Цель. Изучение клеток крови с помощью трансмиссионной (ТЭМ) и сканирующей (СЭМ) электронной микроскопии при воздействии светокислородной и фотодинамического эффектов.

Материалы и методы. Лазерное излучение в полосе поглощения кислорода $\lambda \approx 1264$ -1270 с переводом его в синглетное состояние (светокислородный эффект) и фотодинамический эффект имеют некоторую общность и различия, которые определяют возможности их клинического применения. Эпиквоты лимфо-лейкомассы и эритроцитов донорской крови облучали лазером λ -1264 нм (0,25 Вт/см²) с экспозиционными дозами 15- 90 Дж/см². Вторую серию образцов облучали лазером λ – 405 нм (0,3 Вт/см²) с хлорином Е6 (0,3 мкг/мл) и экспозиционными дозами 15-90 Дж/см². Для ТЭМ ультратонкие срезы с лейкоцитами готовили на ультратоме LKB (Швеция) и просматривали в ТЭМ Libra 120 фирмы Karl Zeiss. Образцы эритроцитов просматривали на СЭМ JEOL JSM – 6380 при ускоряющем напряжении 20 кВ.

Результаты. При лазерном воздействии λ -1264 нм (ТЭМ): в моноцитах и лимфоцитах частичная отслойка плазмалеммы или ее отстраненность от основной цитоплазмы. В гранулоцитах: участки цитоплазмы, лишённые органелл, что свидетельствует о воздействии именно на перераспределение ядер и остальных компонентов цитоплазмы гранулоцитов. При облучении λ -405 нм (ТЭМ): в гранулоцитах везикуляция цитоплазмы, а в агранулоцитах – клетки имеют больший объем, что свидетельствует о повреждении клеточной мембраны и начале осмотического набухания. Изменения носят дозозависимый характер. При облучении лазером λ -1264 нм эритроцитов (СЭМ): множественные выпячивания мембран и частое соединение эритроцитов между собой с помощью этих выпячиваний (перетекание внутримембранного содержимого или текучесть мембран). При облучении эритроцитов лазером λ -405 нм: небольшой процент патологических форм и мелкие выпячивания мембра-

ны, изменения также носят дозозависимый характер и изучаются.

Выводы. Предварительные данные свидетельствуют о том, что светокислородный и фотодинамический эффекты оказывают специфическое воздействие на клетки крови, что является предпосылкой для продолжения исследований в данном направлении с целью определения эффективности использования каждого метода в клинической практике.

ГОЛОГРАФИЧЕСКАЯ МИКРОСКОПИЯ В ИЗУЧЕНИИ ФОТОИНДУЦИРОВАННОГО АПОПТОЗА В КУЛЬТУРАХ КЛЕТОК СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Гельфонд М.Л.¹, Белашов А.В.², Жихорева А.А.², Рогова Н.А.², Семенова И.В.², Васютинский О.С.², Балдуева И.А.¹, Нехаева Т.Л.¹, Данилова А.Б.¹

¹НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова Минздрава России

²Физико-технический институт им. А.Ф.Иоффе Российской Академии наук

Цель: Изучить оценку морфологических параметров в культурах опухолевых клеток почечно-клеточного рака, мягкотканной саркомы и меланомы на основе цифровой голографической микроскопии (DHM).

Материалы и методы. Одним из основных идентификаторов конкретного механизма клеточной смерти считаются изменения морфологических параметров клеток. В качестве одного из методов неинвазивной on line оценки морфологических параметров в культурах опухолевых клеток почечно-клеточного рака, мягкотканной саркомы и меланомы человека впервые была выбрана цифровая голографическая микроскопия (DHM). Для всех образцов клеточных культур в питательную среду добавлялся Радахлорин в концентрации 3,5 мкл на 1 мл питательной среды, после чего, в течение двух часов происходила его диффузия в живые опухолевые клетки. Далее питательная среда менялась на новую без фотосенсибилизатора, и опухолевые клетки в культуре освещались светом диодного лазера на длине волны 660 нм с плотностью мощности ... Вт/см² в течение 7 минут. Мониторинг каждого типа клеток проводился: до фотодинамического воздействия и через 0,5 и 1 час после него. Для выявления статистически значимых отличий анализ проводился по 30-50 клеткам.

Результаты. С помощью голографической микроскопии было установлено, что через час после фотодинамического воздействия на клетки рака почки происходит уменьшение их среднего фазового набега на 15-20%, что является индикатором фотоиндуцированного некроза клеток. С помощью голографической томографии удалось установить, что через

полчаса после фотодинамического воздействия наблюдалось существенное уменьшение сухой массы клеток и формирование пузырей в результате разрыва мембраны. В клетках саркомы, подвергшихся аналогичному воздействию, спустя час наблюдалось уменьшение среднего фазового набега на $\approx 20\%$. Вместе с тем, фотодинамическое воздействие в тех же параметрах лазерного излучения на клетки меланомы не привело к статистически значимому изменению среднего фазового набега или изменению внешнего вида клеток.

Выводы. ДНМ обеспечивает запись временно-отклика фазового сигнала на микроскопическом уровне, и характеризуется как надежный неинвазивный, не требующий применения красителей инструмент для исследования широкого круга внутриклеточных процессов *in vitro*.

МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Гришачева Т.Г.¹, Файзуллина Д.Р.¹,
Кривченко А.И.², Михайлова И.А.¹, Петрищев Н.Н.¹

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова РАН

Цель. Анализ динамики изменений МЦ при фотодинамическом воздействии с использованием различных ФС: бенгальского розового (БГ), радахлорина (РХ) и копропорфирина (КП).

Материалы и методы. В механизме повреждения опухолей при ФДТ большое значение придается развивающимися при этом нарушениями микроциркуляции (МЦ), которые в значительной степени связаны с дисфункцией эндотелия. Кроме того, при фотодинамическом воздействии на ткани происходит изменение активности клеток в периваскулярном пространстве (тучные клетки, фибробласты и др.), а также гладкомышечных клеток и форменных элементов крови. Особенности нарушений МЦ при использовании различных фотосенсибилизаторов (ФС) изучены недостаточно, между тем это имеет важное значение для оптимизации ФДТ. Исследования выполнены на крысах-самцах линии Вистар массой 250–350 г. МЦ в сосудах брыжейки тонкой кишки крыс проводили с использованием метода прижизненной биомикроскопии. Регистрацию средней скорости кровотока в венах проводили с помощью быстродействующей цифровой камеры. Обработка регистрируемых изображений проводилась с помощью программного обеспечения «МультиМедиа Каталог». Кровоток в со-

судах кожи крыс измеряли методом ЛДФ с помощью флоуметра Transonik Systems Inc., (США). ФС вводили внутривенно в хвостовую вену: Копропорфин (10 мг/кг) и Радахлорин (5 мг/кг) за 3 часа до начала облучения; Бенгальский розовый (17 мг/кг) за час до начала облучения. Условия лазерного облучения на микрососуды брыжейки в опытах с КП: 635 нм, 0,1 Вт/см², 30 Дж/см²; опытах с РХ: 662 нм, 0,11 Вт/см², 33 Дж/см², опытах с БР: 530 нм, 0,12 Вт/см², 36 Дж/см². Облучение кожи проводили на соответствующих длинах волн с параметрами плотности мощности 0,38 Вт/см², конечная плотность энергии 50 и 300 Дж/см². Во время эксперимента проводился контроль температуры кожи в эти же временные промежутки.

Результаты. При лазерном облучении сосудов брыжейки на фоне предварительного введения БР начиная с 3–4 мин регистрировалось прогрессирующее снижение скорости кровотока вплоть до полной остановки. В опытах с КП направленность изменений скорости кровотока была такой же, однако степень выраженности была меньше. В некоторых случаях полной остановки кровотока не наблюдалось. При фотоактивации РХ замедление кровотока были наиболее выражено, причем развитие стаза наблюдалось еще до конца процесса облучения. Облучение кожи в дозе 50 Дж/см² на фоне предварительно введенных КП и БР не вызвало значимого снижения тканевого кровотока ни сразу, ни через час после воздействия, а облучение в дозе 300 Дж/см² приводило через час к уменьшению перфузии на 32 и 66 %, соответственно ($p < 0.05$). В отличие от других ФС, в опытах с РХ, снижение перфузии происходило сразу после облучения как при 50, так и при 300 Дж/см² на 63 и 71 %, соответственно ($p < 0.01$). Изменения кровотока развивались на фоне выраженной дегрануляции тучных клеток.

Выводы. Различие эффектов, исследуемых ФС на МЦ, по-видимому, связано с особенностями их физико-химических свойств (гидрофильность, липофильность, квантовый выход синглетного кислорода и др.) и разным накоплением в эндотелии.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА ФОТОСЕНС ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Давыдов Е. В.^{1,2}, Алексеев Ю. В.³, Иванов А. В.^{3,4},
Немцева Ю. С.², Иванов В. В.⁵, Рябов М. В.³

¹ Ветеринарный центр «РосВет», ФГБОУ ВО МГУПП, г. Москва, Россия.

² ФГБОУ ВО МГУП, ИВСЭБиПБ кафедра «Ветеринарная медицина», г. Москва, Россия

³ ФГБУ «ГНЦ ЛМ им. О.К.Скобелкина ФМБА России», Москва, Россия

⁴ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

⁵НПФ «ДиалМед», г. Казань, Россия

Цель. Оценить возможность проведения ФДТ злокачественных опухолей молочных желез, с использованием препарата Фотосенс в эксперименте.

Материалы и методы. Исследование проводили на кошках (n=5) возраст от 13 до 16 лет, при этом у некоторых были сопутствующие патологии (хроническая болезнь почек, панкреатит), со спонтанно возникшими злокачественными опухолями молочных желез, биологическое поведение опухолей у мелких домашних животных сходно с биологическим поведением соответствующих опухолей у человека. По морфологии опухоли были представлены смешанной карциномой и дольковым раком молочной железы, внешне они выглядели как солидные образования овальной формы, некоторые бугристые, в одном случае опухоль имела изъязвление на своей поверхности, диаметр образований варьировал от 2,5 до 4,5-5 см, при проведении осмотра, рентгенологического и ультразвукового исследования признаков регионарного и отдаленного метастазирования не обнаружено. В качестве фотосенсибилизатора использовался Фотосенс – гидроксисульфат трисульфатоцианина (Россия, регистрационный номер Р N000199/02 от 04.03.2010), который вводили внутривенно в дозе 0,3 мг/кг массы тела, за 16-24 часа до облучения. В качестве источника лазерного излучения, использовали диодный лазер с длиной волны 660 ± 2 нм, мощностью 1,5 Вт. Доза облучения составляла 300-350 Дж.

Результаты. В данном исследовании ФДТ проводили как самостоятельный способ лечения. После проведения сеанса ФДТ опухоли как правило становились более бледными, затем в течении 8-13 дней опухолевая ткань подвергалась некрозу и проходила ее отторжение, после чего дефект кожи заживал по вторичному натяжению, при этом наблюдалась полная регрессия опухолей. При опухолях диаметром более 2,5-3 см как правило требовались повторные сеансы ФДТ в количестве от 2 до 3, до полной регрессии.

Выводы. ФДТ злокачественных опухолей молочных желез возможно применять, используя в качестве фотосенсибилизатора Фотосенс, при этом побочных эффектов как на сам препарат, так и связанных с фотодинамической терапией обнаружено не было, в том числе у пациентов с хроническими патологиями. Необходимы дальнейшие исследования в этой области.

ГЕНЕРАЦИЯ СИНГЛЕТНОГО КИСЛОРОДА В РАСТВОРЕ РАДАХЛОРИНА ПРИ РАЗНЫХ РЕЖИМАХ ОБЛУЧЕНИЯ

Жихорева А.А.¹, Аббасов В.Р.¹, Белик В.П.¹, Семенова И.В.¹, Гельфонд М.Л.², Васютинский О.С.¹

¹Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе Российской Академии Наук, Санкт-Петербург, Россия, ул. Политехническая, д. 26

²НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

Цель. Имеющиеся к настоящему времени результаты исследования эффективности фотодинамической терапии показывают, что существенную роль может играть режим облучения опухоли. В частности, предполагается, что импульсный режим облучения с частотой порядка нескольких десятков или сотен Герц приводит к более эффективной гибели клеток опухоли, чем непрерывный режим. В настоящей работе было проведено сравнительное исследование эффективности генерации синглетного кислорода в растворе фотосенсибилизатора Радахлорин при непрерывном и импульсном режимах облучения в двух основных полосах поглощения фотосенсибилизатора.

Материалы и методы. Исследования проводились в растворе фотосенсибилизатора Радахлорин в физиологическом растворе. Облучение производилось непрерывными полупроводниковыми лазерами, излучающими на длинах волн 405 и 660 нм. Для создания импульсного режима использовался вращающийся обтюратор, обеспечивающий модуляцию непрерывного излучения меандром с частотой повторения от 75 Гц до 2,5 кГц. Мощность излучения контролировалась измерителем мощности и поддерживалась постоянной в каждой серии измерений. Спектральное разделение сигнала люминесценции осуществлялось с помощью монохроматора. Все измерения проводились в одинаковой геометрии и при неизменной ширине входной и выходной щелей монохроматора. Оценка эффективности генерации синглетного кислорода производилась по изучению вклада сигнала его фосфоресценции в общий сигнал люминесценции раствора фотосенсибилизатора в спектральной полосе 1250-1310 нм. Обработка результатов измерений производилась с помощью программного пакета Labview.

Результаты. Было показано, что для каждой из длин волн возбуждения выход излучения фосфоресценции синглетного кислорода одинаков в пределах ошибки измерений для всех использованных режимов модуляции излучения и совпадает с выходом фосфоресценции синглетного кислорода при облучении непрерывным лазером с такой же мощностью излуче-

ния. Также было показано, что эффективность генерации синглетного кислорода на длине волны лазерного излучения 405 нм примерно в 3 раза больше, чем на длине волны 660 нм при одинаковых мощностях возбуждения, что связано с более интенсивной полосой поглощения фотосенсибилизатора на 405 нм.

Выводы. Таким образом, в работе показано, что использование импульсного возбуждающего излучения с низкой частотой модуляции (вплоть до 2,5 кГц) не приводит к увеличению эффективности генерации синглетного кислорода в растворе по сравнению с непрерывным излучением. Мы предполагаем, что для увеличения эффективности импульсного возбуждения необходимо использовать более высокочастотные режимы с периодом модуляции, близким к времени жизни возбужденного триплетного состояния фотосенсибилизатора (для Радахлорина это время жизни составляет около 2 мкс).

РАСШИРЕНИЕ ДИНАМИЧЕСКОГО ДИАПАЗОНА СПЕКТРОАНАЛИЗАТОРА ДЛЯ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

**Ахлюстина Е.В.², Меерович Г.А.^{1,2}, Савельева Т.А.^{1,2},
Линьков К.Г.^{1,3}, Лощенов В.Б.^{1,2,3}**

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

² Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва

³ ООО «БИОСПЕК», Москва

Цель: Одним из важнейших требований для проведения исследований фармакокинетики и биораспределения фотосенсибилизаторов является широкий динамический диапазон метода измерения, который должен быть не менее трех порядков. Цель работы – расширение динамического диапазона спектроанализатора ЛЭСА-01 «Биоспек» для фармацевтических исследований фотосенсибилизаторов.

Материалы и методы: Флуоресцентные оптические фантомы с различной концентрацией фотосенсибилизатора Тиосенс (тетра-3-фенилтиофталозианина гидроксиалюминия в липосомальной лекарственной форме) были использованы для апробации предложенного метода. Для этого был использован спектрально-флуоресцентный метод определения концентрации фотосенсибилизаторов с использованием спектроанализатора ЛЭСА-01-«Биоспек».

Результаты: Разработан алгоритм спектрально-флуоресцентных исследований и реализующие его программно-аппаратные решения, обеспечивающие автоматическую регулировку времени накопления фотоприемника спектроанализатора в зависимости

от интенсивности входного флуоресцентного сигнала. Проведенные исследования показали, что предложенный подход реализует как неискаженную регистрацию флуоресцентного сигнала при высоких концентрациях, так и качественную регистрацию флуоресцентного сигнала при низких концентрациях на фоне шумов. В результате достигается динамический диапазон неискаженной регистрации флуоресцентных сигналов более 3 порядков.

Выводы: Расширение динамического диапазона спектроанализатора ЛЭСА-01-«Биоспек» обеспечивает возможность корректного (качественного) проведения фармакокинетических исследований фотосенсибилизаторов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-08-01112 А).

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ β-ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ НА ПРОЦЕССЫ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕМОПОРФИНА В КРОВИ

**Яковец И.В.^{1,2,3}, Янковский И.В.¹, Борисов К.Н.¹,
Жуков К.А.¹, Болотина Л.Н.^{2,3}, Зорин В.П.^{1,4}**

¹ Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

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

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

⁴ Белорусский государственный университет, МГЭИ БГУ, Минск, Беларусь

Цель. Определение механизмов влияния производных β-ЦД на процессы распределения темпорфина в крови.

Материалы и методы. Согласно полученным ранее данным, производные β-циклодекстрина (β-ЦД) могут быть использованы в качестве основы для фармакологической формы фотосенсибилизатора (ФС) темпорфина (mTHPC). В докладе анализируются экспериментальные результаты, описывающие влияние β-ЦД на основные процессы распределения mTHPC в крови. Объектом исследования служили комплексы включения между темпорфином, предоставленным biolitec research GmbH (Германия), и производными β-ЦД: метил-β-ЦД (М-β-ЦД) и гидроксипропил-β-ЦД (ГП-β-ЦД) производства AraChem (Нидерланды).

Результаты. В ходе работы было показано, что совместное введение mTHPC с β-ЦД полностью предотвращает процессы агрегации ФС в крови. β-ЦД ускоряют процессы перераспределения молекул ФС между белками сыворотки крови. При этом, β-ЦД не влияют на равновесное распределение mTHPC между

основными белками сыворотки крови при относительно небольших концентрациях. В то время как увеличение концентрации β -ЦД выше 1 мкМ для М- β -ЦД и выше 20 мкМ для ГП- β -ЦД ведет к появлению в сыворотке крови фракции не связанного с белками ФС. Кроме того, добавление ЦД приводит к ускорению накопления mTНРС в форменных элементах крови, особенно в лейкоцитах.

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

Работа выполнена при поддержке Института Канцерологии Лотаринги (Франция) и Французской «Национальной лиги по борьбе с раком», БРФИИ и Министерства образования РБ (гранты № М18МВ-002).

ФОТОДИНАМИЧЕСКОЕ ПОДАВЛЕНИЕ РОСТА ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ПАЛОЧКИ В КУЛЬТУРЕ

Брилль Г.Е.¹, Скворцова В.В.¹, Манаенкова Е.В.²

¹Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского МЗ РФ, Саратов, Россия

²ГБУЗ «Тамбовский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Тамбов, Россия

Цель. Изыскание новых немедикаментозных методов подавления роста данных микроорганизмов.

Материал и методы. Лекарственно устойчивые штаммы микобактерий туберкулеза были получены при посеве респираторного материала (мокрота), полученного от больных. Все штаммы *M. tuberculosis* были резистентными к основным противотуберкулезным препаратам – изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу и чувствительными к пиперазину. В качестве фотосенсибилизатора использовали фотодитазин (фирмы «Вета-Гранд», Россия), который разводили в дистиллированной воде до конечной концентрации $4 \cdot 10^{-5}$ моль/л. Бактериальную взвесь смешивали с раствором фотосенсибилизатора в соотношении 1:9 в чашках Петри и инкубировали в течение 15 мин при температуре 37°C. Далее проводили 40-минутное облучение взвеси низкоинтенсивным красным лазером ($\lambda=660$ нм, плотность мощности – 0,32 мВт/см², энергетическая плотность – 0,76 Дж/см²). Посев микробов производили на жидкую питательную среду Middlebrook 7H9 в индикаторные пробирки MGIT автоматизированной системы BACTEC™ MGIT™ 960 (Becton Dickinson, Sparks, MD). Наблюдения проводили в течение месяца. Результат фиксировался автоматической системой при достижении стандартного титра микобактерий в пробирке и выражался в сутках после посева.

Результаты. Исследования показали, что само низкоинтенсивное лазерное облучение бактериальной культуры в течение 40 минут не оказывает заметного влияния на её рост. Однако сам фотодитазин оказывает отчетливое бактериостатическое действие на рост полирезистентных штаммов микобактерий туберкулеза, замедляя на 21% рост бактериальной культуры. Лазерное облучение клеточной культуры, предварительно обработанной фотодитазином, вызывает дополнительный ингибиторный эффект, вызывая усиление бактериостатического эффекта до 41%.

Выводы. Следовательно, применение в качестве фотосенсибилизатора фотодитазина с последующим облучением низкоинтенсивным лазером красного диапазона спектра оказывает отчетливый фотодинамический эффект, ингибируя рост культуры *Mycobacterium tuberculosis* в эксперименте.

ФИТОЛАЗЕРОФОРЕЗ- МОДЕЛЬ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ПАТОЛОГИЙ

Купеев В.Г. д.м.н., профессор, Купеев Р.В. ООО «Аирмед» – Центр восстановительной медицины, Московская область, пос. Барвиха

Цель. Эффективное лечение хронических сочетанных патологий.

Материалы и методы: Центром восстановительной медицины ООО «Аирмед» совместно с НИИ новых медицинских технологий разработана и уже более 15 лет успешно применяется технология фитолазерофорез (ФЛФ) в лечении хронических патологий. В качестве лечебных факторов используются растения-фотосенсибилизаторы и лазерное излучение. В качестве растений-фотосенсибилизаторов используются: зверобой; бузина чёрная; гречиха; клевер и др.

Результаты: Фотосенсибилизирующий эффект которых сочетается с иммуномодулирующим, (меланин) противовоспалительным, гормономодулирующим и другим лечебным действием в организме. Сочетание экстрактов растений фотосенсибилизаторов с лазерным излучением и рефлексотерапией усиливает лечебный эффект в разы. Кроме того, в технологию ФЛФ включено базовое обследование (БО) которое позволяет выявить все проблемные зоны, в организме которые способствовали появлению хронического заболевания и препятствовали процессу выздоровления. Все эти зоны так же обрабатываются фитоэкстрактами с последующим лазерным излучением. Для усиления лечебного эффекта воздействие производится на определенные биологически-активные точки и зоны, рекомендуемые при сочетаемых патологиях, выявленных у данного пациента.

Выводы: Именно такое комплексное лечение даёт выраженный клинический эффект, позволяя добиться выздоровления и восстановления пациентов с запущенными хроническими заболеваниями, считающимися неизлечимыми или трудно поддающимися лечению. Всё вышесказанное наглядно подтверждают клинические примеры, приведенные в презентации к докладу.

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА «ХОЛОСЕНС» С ПЛАНКТОННЫМИ БАКТЕРИЯМИ И БАКТЕРИАЛЬНЫМИ БИОПЛЕНКАМИ

Лазурченко И.В.^{1,2}, Игнатова А.А.^{2,3},
Южакова О.А.⁴, Негримовский В.М.⁴, Лукьянец
Е.А.⁴, Феофанов А.В.^{2,3}

¹МИРЭА – Российский технологический университет, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, Москва

²ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

³Биологический факультет МГУ, Москва

⁴ФГУП ГНЦ «НИОПИК», Москва

Цель: изучить особенности взаимодействия Холосенса с клетками бактерий в суспензии и бактериальными биопленками, которые определяют его фотодинамический антибактериальный эффект.

Материалы и методы. Ранее было показано, что гидрофильный октакатионный фотосенсибилизатор Холосенс обладает высокой антибактериальной фотоиндуцированной активностью, причем его минимальная бактерицидная концентрация для грам-положительных бактерий *Staphylococcus aureus* была примерно в 6 раз ниже по сравнению с грам-отрицательными бактериями *Escherichia coli*. В исследовании использовали бактериальные штаммы *S.aureus 209P* и *E.coli C600*. Для изучения связывания Холосенса с клетками бактерий применяли лазерную сканирующую конфокальную микроскопию в специальной конфигурации. Ингибирование роста бактерий в биопленках определяли при помощи МТТ-теста.

Результаты. Показано, что Холосенс преимущественно связывается с оболочкой бактерий *S.aureus* и *E.coli*, а в цитоплазму клеток практически не проникает. Насыщение связывания и максимальный фотодинамический эффект в бактериальной суспензии достигается через 20 мин инкубации с Холосенсом, причем связывание с *E.coli* более слабое по сравнению с *S.aureus*. Уровень связывания Холосенса на мембране определяется количеством бактериальных клеток в суспензии, особенно при низких концентрациях Холосенса в среде.

В случае бактериальных биопленок *S.aureus* и *E.coli* наибольшая фотодинамическая эффективность Холосенса наблюдается при инкубации в течение 1 часа, что указывает на более медленное связывание с биопленками по сравнению с планктонными бактериями.

Выводы. Показано, что Холосенс быстро связывается с оболочкой бактерий. Установлено, что основной причиной низкой фотодинамической активности Холосенса по отношению к *E.coli* является слабое по сравнению с клетками *S. aureus* связывание его с клеточной оболочкой.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА ХЛОРИНА Е6 ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОГО ОТБЕЛИВАНИЯ ЗУБОВ

Макаров В.И.³, Коршунова А.В.¹, Зорина О.А.¹,
Кречина Е.К.¹, Пономарёв Г.В.², Рябова А.В.³

¹ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России, г. Москва

²ИБМХ им. В.Н. Ореховича, г. Москва

³ФГБУН Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, г. Москва

Цель. Провести качественный и количественный анализ проникновения фотосенсибилизатора (ФС) хлорина е6 в ткани зубов в зависимости от времени аппликации ФС на эмаль. Оценить эффективность генерации синглетного кислорода в эмали зуба при фотодинамическом отбеливании.

Материалы и методы. В качестве ФС был использован хлорин е6, в составе 1% геля «Гелеофор». Исследования были проведены на 40 удаленных зубах фронтальной группы.

Динамику накопления хлорина е6 в эмали и дентине зубов оценивали по интенсивности флуоресценции через 1, 5, 10 и 20 минут после аппликации ФС. Измерения проводили с использованием волоконно-оптического спектрометра ЛЭСА-01-БИОСПЕК.

Глубину проникновения ФС в ткани зуба и эффективность генерации синглетного кислорода оценивали методом флуоресцентной конфокальной микроскопии. Для этого шлифы зубов помещали на тонкие покровные стекла толщиной 0.17 мм и наблюдали в плоскости распила.

Результаты. В результате исследований получена статистическая оценка количественного проникновения ФС внутрь тканей зуба (эмаль и дентин) в зависимости от времени экспозиции ФС на эмаль. Обнаружен значительный разброс результатов для зубов, удаленных у разных пациентов, что может быть связано с индивидуальными структурными особенностями эмалевого ткани. Максимально интенсивный флуоресцентный сигнал в эмали наблюдался через 10 минут после аппликации ФС. По данным флуорес-

центной спектроскопии концентрация ФС в дентине примерно в 20 раз меньше, чем в эмали, что говорит о низкой способности проникновения ФС в дентин. Данные о распределении ФС вглубь эмали свидетельствуют о равномерном насыщении всей толщи эмали (до 600-700 мкм). Зафиксирована генерация синглетного кислорода во всей толщине эмали при лазерном воздействии.

Выводы. В результате исследований доказано, что ФС «Гелеофор» эффективно проникает и накапливается по всей толщине эмали в течение 10 минут. При проведении ФДТ выявлена генерация синглетного кислорода по всей толщине эмали и в эмалево-дентинной границе.

Проникновения ФС в глубокие слои дентина не обнаружено, что позволяет проводить процедуру фотодинамического отбеливания только в пределах эмали и эмалево-дентинной границы, не затрагивая глубокие ткани зуба, что может спровоцировать воспалительный процесс. Метод фотодинамического отбеливания может быть рекомендован для клинического применения.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПРОИЗВОДНЫХ ПРИРОДНОГО БАКТЕРИОХЛОРОФИЛЛА А С СЕРОСОДЕРЖАЩИМИ АМИНОКИСЛОТАМИ НА МЫШАХ-ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЯХ С ПЕРЕВИТОЙ САРКОМОЙ S 37

Погорилый В.А.^{1,2}, Ноев А.Н.^{1,2} Шульгин М.А.²,
Мажуга А.Г.^{3,4}, Филоненко Е.В.², Грин М.А.¹

¹ ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский Технологический Университет», Институт Тонких Химических Технологий, Москва, Россия

² МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева», Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

Цель. Исследование кинетики накопления производных О-пропилноксими-N-пропоксибактериопуринимида (DPBP) – с цистеином (DPBP-Cys) и метионином (DPBP-Met).

Материалы и методы. Исследования выполняли на 20 мышах F₁ BD (самки, вес 18-22 г, возраст 8 – 10 недель). Мыши были получены из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка»). Клеточный материал получен в отделении модификаторов и протекторов противоопухолевой терапии МНИОИ им. П. А. Герцена, руководитель отделения Панкратов А.А. В эксперименте использо-

валась опухолевая модель саркомы мыши S37. Материал прививали подкожно на наружную поверхность бедра в количестве 0,10 мл/животное. ФД проводили на 8 день после прививки опухолевого материала. Перед проведением сеанса ФД животных не седировали. Препараты животным вводили в хвостовую вену в дозе, равной 5 мг/кг.

Результаты. Была изучена кинетика накопления препаратов DPBP-Cys и DPBP-Met в мицеллярной (Kolliphor ELP) форме на мышах-опухоленосителях породы BDF₁ с перевитой саркомой S37 подкожно. После внутривенного введения у обоих препаратов был зарегистрирован рост флуоресценции с максимумом накопления DPBP-Cys и DPBP-Met на 180 мин и 270 мин соответственно. Флуоресцентные контрастности в максимумах накопления для препаратов DPBP-Cys и DPBP-Met составили 3,09 и 5,86 соответственно.

Выводы. Изучена кинетика накопления серосодержащих конъюгатов DPBP. Полученные данные свидетельствуют о перспективности использования данных производных в качестве фотосенсибилизаторов для ФД.

ИНФРАКРАСНАЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ЛИМФОЦИРКУЛЯЦИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Папаян Г.В., Акопов А.Л., Ильин А.А.,
Петрищев Н.Н.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Демонстрация методических особенностей ИЦЗ флуоресцентной лимфографии и ее возможности в экспериментальной и клинической практике.

Материалы и методы. Флуоресцентная диагностика в ближней инфракрасной области (БИК) перспективна благодаря более глубокому проникновению БИК излучения в биологические ткани. В экспериментах на кроликах и в клинических исследованиях изучены возможности исследования лимфатической системы с помощью приборного комплекса включающего мультиспектральную телевизионно-компьютерную систему и лазер 808 нм (FLUM-808).

Результаты. Для визуализации лимфатических сосудов кожи оптимальным является интрадермальное введение индоцианина зеленого (ИЦЗ), растворенного в 20% альбумине в концентрации порядка 0,02 мг/мл. После введения препарата за счет абсорбции ИЦЗ в течение нескольких секунд визуализировались лимфатические сосуды диаметром 0,3-1,0 мм в виде четко оконтуренных треков и выявлялось направление тока лимфы. Пери-

туморальное введение ИЦЗ позволяет с помощью системы FLUM-808 интраоперационно визуализировать сторожевые лимфоузлы (СЛУ) у больных раком легкого. Удаленные лимфатические узлы, как флуоресцирующие, так и нет, маркировались и подвергались плановому патоморфологическому исследованию. Сразу же после операции, проводилась оценка флуоресценции зоны первичной опухоли, легочной паренхимы, всех удаленных лимфатических узлов и жировой клетчатки. С помощью флуоресцентного метода были обнаружены СЛУ у 46 из 50 пациентов (92%), при этом в 45% из 137 таких лимфоузлов гистологически подтверждено наличие метастазов. При этом, метастатическое поражение других лимфатических узлов ни разу не выявлено при отсутствии метастазов в СЛУ.

Выводы. Разработанная система БИК флуоресцентной диагностики FLUM-808 позволяет визуализировать в реальном времени и с высоким разрешением лимфатические сосуды и лимфатические узлы.

ПРЕПАРАТ ФЛЮРОСКАН ДЛЯ ЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ В БЛИЖНЕЙ ИК-ОБЛАСТИ СПЕКТРА

Щелкунова А.Е.¹, Румянцева В.Д.^{1,3},
Алексеев Ю.В.², Шилов И.П.³, Иванов А.В.⁴,
Ковалева А.М.⁵, Ковалев М.И.⁵

¹РТУ МИРЭА, Москва

²ГНЦ Лазерной медицины, Москва

³ФирЭ РАН, Фрязино МО

⁴РОНЦ им. Блохина, Москва

⁵Первый МГМУ им. Сеченова, Москва

Цель. В настоящее время одной из важнейших проблем в области медицины является своевременная диагностика онкологических заболеваний. Большое распространение стала получать фотодиагностика (ФД). Синтез и исследование разнообразных металлокомплексов порфиринов позволяет предложить подходящее по свойствам соединение и создать препарат для ФД с улучшенными характеристиками. Таким соединением выбран иттербиевый комплекс 2,4 – диметоксигематопорфирина IX (ИКДГ).

Материалы и методы. Разработана технология получения водорастворимого ИКДГ как действующего вещества для ФД. Подобрана оптимальная и стабильная лекарственная форма препарата Флюроскан в виде геля. Диагностика осуществляется за счет лазерно-волоконного флуориметра, возбуждающего и регистрирующего люминесценцию от ИКДГ в ближней ИК-области спектра. Получен сертификат, разрешающий наружное применение препарата (№ РОСС

RU.0001.510608), проведены испытания на пациентах с различными поражениями кожи и слизистых оболочек, с раком шейки матки.

Результаты. Показано, что при нанесении препарата на воспаленные и здоровые участки кожи, в патологических тканях регистрируемый сигнал люминесценции в три раза больше. При диагностике плоскоклеточного рака шейки матки, разница сигналов между воспаленными и злокачественными тканями составляет 5-9 порядков, что говорит о высокой точности используемого метода.

Выводы. Препарат Флюроскан может использоваться как для ФД онкологических заболеваний, так и в других областях медицины, таких как стоматология или дерматология, при исследовании воспалительных поражений слизистых оболочек и кожи.

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НАРУШЕНИЯ КРОВОТОКА В СОСУДАХ ОПУХОЛИ И НОРМАЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ФДТ МЕТОДОМ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ АНГИОГРАФИИ

Сироткина М.А.¹, Губарькова Е.В.¹,
Храмцова Е.В.¹, Седова Е.С.^{1,2}, Кузнецов С.С.¹,
Моисеев А.А.³, Гладкова Н.Д.¹

¹ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России,
Нижний Новгород

²ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический
онкологический диспансер»

³Институт прикладной физики РАН,
Нижний Новгород

Преимуществом ФДТ является локальное воздействие на опухоль при минимальном повреждении нормальных тканей. Контроль степени нарушения кровотока в опухоли и в нормальной ткани, попадающей в зону облучения важен для минимизации повреждения здоровых тканей при хорошем опухолевом ответе.

Цель. оценка состояния кровотока методом оптической когерентной ангиографии (ОКА) в опухоли и окружающей нормальной ткани на ранних сроках после ФДТ.

Материалы и методы. Опухолевые модели мышей: колоректальный рак СТ-26 и рак молочной железы 4Т1, привитые на ухо; базальноклеточный рак кожи пациентов (БКР). ФДТ проводили с препаратом Фотодитазин (5мг/кг для СТ-26, 4Т1; 1мг/кг для БКР) в дозе 100 Дж/см² для СТ-26 и 4Т1 и 150 Дж/см² для БКР. ОКА исследование состояния кровотока в опухоли и нормальной ткани проводили до ФДТ, сразу после ФДТ, через 5 ч (только для СТ-26 и 4Т1) и 24 ч после ФДТ. Оценка опухолевого патоморфоза

выполнена на 7 д после ФДТ в мышинных моделях. ОКА исследование выполнено на ОКТ установке (БиоМедТех, Нижний Новгород): длина волны 1.3 мкм, разрешение 15 мкм, размер изображения 2,5x2,5x1,5мм. ОКА визуализирует сосуды с ненарушенным кровотоком.

Результаты. На опухолевых моделях животных установлено, что для полной гибели опухоли на 7й день после ФДТ необходимо прекращение кровотока в опухоли и снижение плотности сохранившихся кровотоков сосудов на границе с опухолью до значений менее 1% площади изображения через 24 ч после ФДТ. Для поверхностного и узлового подтипов БКР наблюдали полную остановку кровотока в опухоли через 24 ч после ФДТ, для склерозирующего БКР – только частичную. Для всех случаев БКР характерно незначительное нарушение кровотока в окружающих тканях на границе с опухолью.

Выводы. В эксперименте установлена связь между гибелью опухоли и степенью нарушения кровотока в опухоли и окружающей ткани. Для разных типов БКР показана разная степень нарушения кровотока в опухоли.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для молодых ученых № МК-905.2017.7

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОМОЩЬЮ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

**Сонин Д.Л.¹, Папаян Г.В.^{1,2}, Почкаева Е.И.^{1,3},
Чефу С.Г.^{1,2}, Минасян С.М.^{1,2}, Вааге Я⁴,
Петрищев Н.Н.^{1,2}, Галагудза М.М.^{1,2}**

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

⁴ Институт клинической медицины, Университет Осло и отдел экстренной и интенсивной терапии, Университетская больница Осло, Осло, Норвегия

Цель. Двойная гистохимическая окраска миокарда с использованием синего Эванса и трифенилтетразолия хлорида (ТТС) является стандартной методикой измерения инфаркта миокарда в эксперименте, результат которой оценивается только 90 минут спустя после восстановления кровотока по коронарной артерии. Нами предлагается новый способ визуализации ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП), основанного на селективном накоплении

флуорофора индоцианина зелёного в зоне инфаркта миокарда через 20-30 минут от начала реперфузии. Оценить возможность использования индоцианина зелёного (ИЦЗ) для визуализации ИРП миокарда крысы в сравнении со стандартным методом измерения инфаркта миокарда.

Материалы и методы. В условиях наркоза и искусственной вентиляции крысам Вистар (250-300 гр.) выполняли 30-минутную ишемию миокарда с последующей 30-минутной (n=3) или двухчасовой реперфузией (n = 7). ИЦЗ вводили внутривенно в течение 10 минут в дозе 1 мг/кг, начиная с 25-ой минуты ишемии. В первой группе выполняли прижизненную регистрацию ИЦЗ-флуоресценции миокарда с поверхности сердца, начиная с момента начала введения ИЦЗ. Лазер-индуцируемую ИЦЗ-флуоресценцию на открытом сердце и в срезах сердца регистрировали в ближнем инфракрасном свете ($\lambda=808$ нм). Во второй группе анатомическую зону риска и зону некроза миокарда оценивали после окраски синим Эванса и ТТС, соответственно. Полученный путём планиметрии размер инфаркта миокарда в одном и том же сердце сравнивали с размером зоны накопления ИЦЗ.

Результаты. *In vivo*, интраоперационно, зарегистрировано флуоресцентное свечение ИЦЗ с эпикардальной поверхности миокарда в пределах зоны ИРП. Зоны ИЦЗ-флуоресценции также выявлены на срезах миокарда, размер которых равен размерам инфаркта миокарда.

Вывод. Описанный способ может быть альтернативой традиционному методу измерения размера инфаркта миокарда в эксперименте, в отличие от которого визуализация ИРП может быть произведена прижизненно, на открытом сердце, и *ex vivo* через 30 минут от введения ИЦЗ.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ФОТОДИТАЗИНОМ ОПУХОЛИ ЭРЛИХА У МЫШЕЙ И МОДИФИЦИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ДИКЛОФЕНАКА

Тарасов А.В., Кантюк В.В., Плахов Е.А., Круглов С.С., Майдин М.А., Тындык М.Л., Киреева Г.С.
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Цель: изучить модифицирующее действие диклофенака на эффективность фотодинамическую терапию в эксперименте

Материалы и методы: Фотодинамическую терапию (ФДТ) под ингаляционным наркозом севораном, мышам однократно вводили фотодитазин (ФС, внутривенно 5 мг/кг) и облучали лазером с длиной волны 662 нм (300 Дж/см²), модификацию проводили диклофенаком натрия (ДКФ, внутривенно)

15 мг/кг на 0, 2, 6, 24 и 48 часов). Животным привита опухоль Эрлиха 5×10^5 клеток внутрикожно в область бедра. На 7-й день сформированы 8 групп по 5 мышей: 1 группа – контроль (0,9% NaCl внутрибрюшинно), 2 группа – введение ФС, 3 группа – лазерное облучение без введения ФС, 4 группа – введение ФС и воздействие лазером через 4 часа, 5 группа – введение ФС, облучение через 4 часа и введение ДКФ, 6 группа – введение ФС и введение ДКФ, 7 группа – введение ДКФ и 8 группа – облучение и введение ДКФ. Регистрировали массу тела, размеры опухоли, изменения в зоне ФДТ.

Результаты: На 1, 2 и 4 сутки после введения ДКФ пали 4, 2 и 3 мыши в группах, получавших ДКФ, что свидетельствует о токсическом эффекте ДКФ (по данным аутопсии выявлены кровяные сгустки крови в слепой кишке), оценка опухолевого роста в этих группах не выполнялась. Следует отметить, что кумулятивная доза ДКФ составила около 45 мг/кг, что значительно меньше описанной в литературе среднелетальной дозы. В группе Контроль на 0-е сутки наблюдался внутрикожно расположенный смещаемый опухолевый узел, на 7-е сутки – кратерообразные язвы с валиком без прорастания под кожу, на 11-е сутки наблюдалась инвазия в нижележащие ткани. Средний объем опухолевого узла на 0, 7, 14, 21, 28 сутки опыта составил: $0,23 \pm 0,04$; $0,59 \pm 0,08$; $0,85 \pm 0,07$; $1,68 \pm 0,11$; $2,54 \pm 0,12$ (см³), соответственно. Животные подвергнуты эвтаназии на 28 сутки в связи с большим объемом опухоли. В группе ФДТ (4-я группа) через сутки в зоне опухоли развивался асептический раневой процесс, образовывался плотный струп, эпителизация которого наступала к 21-м суткам без признаков опухолевого роста. К 81 суткам роста опухоли не наблюдалось, животных подвергли эвтаназии. Объем опухолевого узла и в дальнейшем раневой поверхности на 0, 7, 14, 21 сутки опыта составил: $0,19 \pm 0,02$, $0,27 \pm 0,03$, $0,17 \pm 0,02$, $0,08 \pm 0,02$ (см³), соответственно. В группе 3 через 24 часа развивался асептический раневой процесс, в центральной зоне опухоли, по периферии продолжался опухолевый рост, на 11-е сутки наблюдалась инвазия в глубокие ткани. Опухоль достигла размера 20 мм в диаметре в среднем к 28 суткам, и животные были подвергнуты эвтаназии. Объем опухолевого узла на 0, 7, 14, 21, 28 сутки опыта составил: $0,14 \pm 0,02$, $0,34 \pm 0,05$, $0,51 \pm 0,09$, $1,47 \pm 0,24$, $2,87 \pm 0,29$ (см³), соответственно.

Выводы: модель с внутрикожной прививкой опухоли Эрлиха обладает малым латентным периодом, позволяет проводить точную оценку размеров и инвазии. ФДТ приводило к полной клинической ремиссии опухоли. Для оценки эффекта ДКФ продолжены исследования с модификацией режима его введения.

ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕЗОКСИГЕНАЦИИ ГЕМОГЛОБИНА И ФОТОБЛИЧИНГА ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА «ХОЛОСЕНС» IN VITRO

Бикмухаметова И.Р.¹, Романишкин И.Д.², Маклыгина Ю.С.²

¹НИЯУ МИФИ, Москва

²Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, Москва

Цель. Исследование дозо-временной зависимости фотобличинга и дезоксигенации гемоглобина ФС «Холосенс» in vitro.

Материалы и методы. Синтетический фотосенсибилизатор (ФС) «Холосенс» (катионный фталоцианин цинка, производство НИОПИК) представляет интерес ввиду своей значительной фотодинамической активности и бактерицидных свойств к грамотрицательным микроорганизмам. Фотобличинг был исследован в эритроцитарной массе, заключенной в плоскую кювету толщиной 1 мм при лазерном возбуждении с длиной волны 690 нм и плотностью мощности 760 мВт/см². Раствор ФС и эритроцитарной массы был приготовлен в соотношении 92% ФС и 8% эритроцитов. Концентрация ФС в растворе составила 6 мкг/мл. В процессе облучения контролировалось изменение интенсивности флуоресценции и степени оксигенации спектральным методом.

Результаты. Во время облучения через 2 минуты наблюдался спад интенсивности флуоресценции в 4 раза по сравнению с изначальной. Степень оксигенации гемоглобина в растворе уменьшалась с существенно большей скоростью, а именно за 10 секунд в 3 раза. Повторное облучение проводилось через 30 секунд после реоксигенации раствора. После реоксигенации наблюдалось увеличение как степени оксигенации гемоглобина, так и интенсивности флуоресценции, но не достигая первоначальных значений. При последующей реоксигенации наблюдалась похожая картина. Время между реоксигенацией составляло 5 минут.

Выводы. Рост флуоресценции при реоксигенации после фотобличинга свидетельствует о неполном выгорании ФС. Рост флуоресценции и степени оксигенации после реоксигенации характеризует высокую устойчивость ФС к лазерному воздействию. Короткое время дезоксигенации следует учитывать при ФДТ на экспериментальных животных и в клинике.

ТЕРАНОСТИКИ НА ОСНОВЕ БАКТЕРИОХЛОРИНА И НАФТАЛИМИДА: ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Захарко М.А.¹, Панченко П.А.¹, Федорова О.А.¹,
Притымов Д.А.², Грин М.А.², Мионов А.Ф.²,
Морозова Н.Б.³, Якубовская Р.И.³

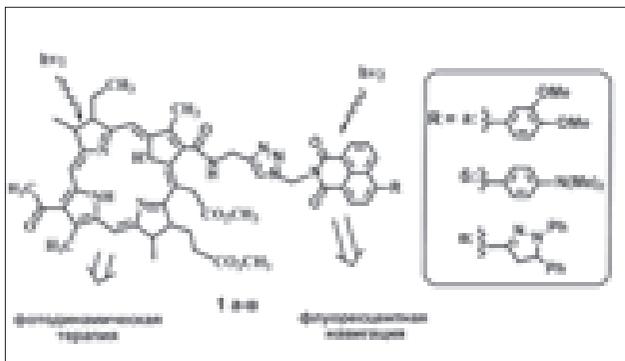
¹ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия

²ФГБОУ ВО МИРЭА, ИТХТ им. М.В. Ломоносова,
Москва, Россия

³МНИОИ им. П.А. Герцена, Москва, Россия

Цель: данного исследования является разработка препарата-тераностика на основе фотосенсибилизатора второго поколения бактериохлорина и флуоресцентных красителей на основе производных нафталимида, обладающих интенсивной флуоресценцией в видимой области и большими значениями Стоксова сдвига, обеспечивающими высокую контрастность изображения при диагностике.

Материалы и методы: Совместно с сотрудниками кафедры ХТБАСМиОХ им Н.В. Преображенского ИТХТ была синтезирована серия конъюгатов **1а-в**. Исследование спектрально-люминесцентных свойств полученных соединений показало, что в системах реализуется процесс переноса энергии с нафталимидного флуорофора на бактериохлорин. Для минимизации переноса энергии нами был синтезирован конъюгат, аналогичный по фотоактивным компонентам соединению **1в**, но содержащий полигликолевый спейсер, обеспечивающий разделение хромофоров в пространстве.



Результаты. Биологические испытания, проведенные *in vitro* и *in vivo* сотрудниками МНИОИ им. П.А. Герцена, показали, что полученные конъюгаты являются перспективными тераностиками для ФДТ, так как демонстрируют высокие квантовые выходы синглетного кислорода, а также обладают высокой фотоиндуцированной активностью относительно опухолевых клеток саркомы мягких тканей S37 ($IK_{50} = 64 \pm 6$ нМ).

Выводы: У мышей с саркомой S37 торможение роста опухоли на 20 суток после ФДТ с тераностиками

достигает 80%, полная регрессия опухолевого узла составляет 67% через 90 суток наблюдения.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 16-13-10226.

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПРИРОДНЫХ ХЛОРИНОВ С ГУАНИДИНОВЫМИ И БИ- ГУАНИДИНОВЫМИ ГРУППИРОВКАМИ

Кирич Н.С., Островерхов П.В., Грин М.А.

ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский Технологический
Университет», Институт Тонких Химических
Технологий, Москва, Россия

Цель. Синтез производных природных хлоринов с гуанидиновыми и би-гуанидиновыми фрагментами.

Материалы и методы. Использовалась методика введения гуанидинового и би-гуанидинового фрагментов в структуру фотосенсибилизатора – метилового эфира аминобутиламида феофорбида *a*, с помощью пиразол-1-карбоксамидина и его димера – N-амидинопиразол-1-карбоксамидина. Реакции протекали 6 часов при нагревании в полярном апротонном растворителе в инертной атмосфере аргона. Гуанидиновое производное хлорина *еб* было также получено по другой методике – введение гуанидинного фрагмента с помощью тиомочевины. Реакция протекала 48 часов в хлористом метиле с добавлением DIPEA и катализатора $HgCl_2$. Полученные соединения были очищены при помощи хроматографических методов. Структура соединений была подтверждена различными физико-химическими методами анализа.

Результаты. Оба полученных соединения в реакциях с пиразол-1-карбоксамидином и N-амидинопиразол-1-карбоксамидином (гуанидиновое и би-гуанидиновое производные хлорина *еб*) были выделены, очищены с помощью метода препаративной ТСХ, и их выход можно считать достаточно большим. Также оба конъюгата охарактеризованы посредством спектрофотометрии, ^{13}C -ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Были обнаружены молекулярные ионы соединений на масс-спектрах, и характерные сигналы от углеродов гуанидиновых функциональных групп.

Выводы. Изучены разные методики введения гуанидиновых и би-гуанидиновых групп в органические молекулы. Выбрана наиболее оптимальная методика синтеза гуанидиновых и би-гуанидиновых производных природных хлоринов. Осуществлен синтез двух конъюгатов природных хлоринов: гуанидиновое производное хлорина *еб* и би-гуанидиновое производное хлорина *еб*. Изучены спектральные, а также физико-химические свойства полученных соединений, включая спектрофотометрию, ЯМР-спектроскопию и масс-спектрометрию.

ФОТОДИАГНОСТИКА НОВООБРАЗОВАНИЙ НА ОСНОВЕ ЛАНТАНИДНЫХ КОМПЛЕКСОВ ПОРФИРИНОВ

**Шилов И.П.¹, Иванов А.В.², Алексеев Ю.В.³,
Румянцева В.Д.^{1,5}, Рябов А.С.¹, Маркушев В.М.¹,
Щелкунова А.Е.⁵, Ковалева А.М.⁴, Ковалев М.И.⁴**

¹Институт Радиотехники и Электроники
им. В.А. Котельникова РАН

²ФГБУ «Национальный медицинский исследо-
вательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава РФ, Москва, 115478, Москва

³ФГБУ «ГНЦ лазерной медицины ФМБА России»,
Москва

⁴Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, МЗ РФ, Москва

⁵РТУ МИРЭА, Москва

Цель. В последнее время появились работы, в которых для различных биомедицинских применений, включая фотодиагностику новообразований, предлагаются фотосенсибилизаторы на основе некоторых лантанидных комплексов порфиринов (ЛКП), которые люминесцируют в ближней ИК-области спектра (БИК-люминесценция). К ним относятся комплексы порфиринов на основе Yb, Ho, Er и Nd. Однако для практического использования ЛКП в процедурах ранней ФД необходимо было остановить свой выбор на ЛКП с оптимальными характеристиками по фотофизическим, токсическим и другим свойствам.

Материалы и методы. Проведен анализ литературных данных по фотофизическим свойствам ЛКП, включая квантовый выход люминесценции. Осуществлены исследования спектрально-кинетических свойств образцов иттербиевых (ИКП) и неодимовых (НКП) комплексов порфиринов с помощью лазерного измерительного стенда разработки ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН. Методом МТТ исследованы характеристики цитотоксичности и цитотоксичности синтезированных соединений в культурах опухолевых клеток человека (карцинома яичника CaOv, лейкоз L-41, аденокарцинома легкого А-549, рак прямой кишки HT-29). Проведено изучение острой токсичности соединений *in vivo*.

Результаты. Показано, что энергетический зазор для Nd (III), Er (III), Yb (III) составляет соответственно 5500 см^{-1} , 6500 см^{-1} , $10\ 000\text{ см}^{-1}$. В связи с этим у иона Yb³⁺ наиболее высокий внутренний квантовый выход (до 4%), благодаря чему он является перспективным кандидатом на применение в БИК-люминесцентной диагностике новообразований. При возбуждении л-электронной системы органической части молекулы у Yb-комплексов наблюдается люминесценция, обусловленная переходами 4f электронов иона Yb³⁺:
 ${}^2F_{5/2} \rightarrow {}^2F_{7/2}$.

Установлено, что время жизни для Yb-комплекса 5,10,15,20-тетра(1-N-(п-фторфенил)-3(о-хлорфенил)пиразол-4-ил)порфирина составляет около 20 мкс. Достигнутый результат превосходит все известные нам литературные данные по временам жизни люминесценции ИКП, полученным другими авторами. Среднее время жизни синтезированных нами иттербиевых комплексов (в 20% растворе ДМСО) составляет 5-10 мкс, что существенно больше времени жизни неодимовых комплексов порфиринов (0.72-1.34 мкс).

Показано, что степень токсического действия Yb(асас) комплекса 2,4-диметоксигематопорфирина IX (ИКДГ) определяется величиной дозы в отношении массы тела. Доза 200 мг/кг является летальной LD₁₀₀, 150 мг/кг соответствует LD₅₀, 125 мг/кг – предельно переносимая доза, а 100 мг/кг – не токсичная доза. Методом МТТ проведено изучение цито- и цитотоксичности исследуемых комплексов порфиринов на культивируемых адгезионных клеточных линиях. Препарат на основе ИКДГ в диапазоне концентраций от 10^{-3.5} до 10⁻⁷ М не проявил выраженной темновой токсичности. Во всех опытах обнаружена определенная цитотоксичность соединения. Точки для достижения 50% выживаемости лежат около 10⁻⁶ М для клеток аденокарциномы толстого кишечника человека CACO-2 и около 10^{-5.5} М – для клеток аденокарциномы мочевого пузыря человека T24. Проведено сравнительное исследование фотоактивности Yb-2,4-диметоксигематопорфирина IX с широко используемым в клинической практике отечественным препаратом хлоринового ряда «Фотодитазин».

Выводы. Соединения на основе ИКП характеризуются люминесцентным сигналом повышенной интенсивности в БИК-области спектра. Они обладают также высоким коэффициентом экстинкции ($1,5 \times 10^5\text{ М}^{-1}\text{ см}^{-1}$) и временем жизни люминесценции до 20 мкс. Результаты по биораспределению, селективности накопления, токсичности и изучению спектрально-кинетических свойств с использованием ИКДГ подтвердили перспективность данной субстанции для ранней ФД новообразований. На ее основе разработан препарат «Флюроскан» (№ РОСС RU.0001.510608) в виде геля для БИК-люминесцентной диагностики кожи и слизистых оболочек воспалительного и пролиферативного характера, а также при злокачественных новообразованиях.

ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ДИНАТРИЕВОЙ СОЛИ 2,4-ДИ (α -МЕТОКСИЭТИЛ)-ДЕЙТЕРОПОРФИРИНА-IX

Дадеко А.В.¹, Муравьева Т.Д.¹, Стародубцев А.М.¹,
Lilje L.², Пономарев Г.В.³, Багров И.В.¹

¹АО «Государственный оптический институт
им. С.И. Вавилова», г. Санкт-Петербург

²Princess Margaret Cancer Centre, University Health
Network, Toronto, Ontario, Canada

³НИИ биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича,
г. Москва

Цель. Изучение низкотоксичного фотосенсибилизатора димегина (динатриевая соль 2,4-ди (α -метоксиэтил)-дейтеропорфирина-IX), определение его квантовых выходов генерации синглетного кислорода, флуоресценции и коэффициента фоторазрушения, а также проведение фотоцитотоксических исследований димегина на опухолевых клетках линий U87, RG2, HT1372, AY27 и определение сайтов накопления фотосенсибилизатора в этих клетках.

Материалы и методы. Квантовый выход генерации синглетного кислорода димегина был определен с применением «химической ловушки» – триптофана относительно известного квантового выхода метиленового синего при облучении растворов фотосенсибилизаторов светодиодной матрицей с $\lambda=525$ нм. Квантовый выход флуоресценции димегина был получен с применением протопорфирина-IX в качестве реперного фотосенсибилизатора при анализе спектров их флуоресценции. Коэффициент фоторазрушения димегина был охарактеризован по изменению его оптического поглощения в пике Core при облучении светом с $\lambda=405$ нм. Определение фотоцитотоксичности димегина проводилось с применением индикатора выживаемости клеток PrestoBlue. Распределение димегина по органеллам клеток оценивалось путем регистрации его флуоресценции при возбуждении с $\lambda=465$ нм.

Результаты. Были получены квантовые выходы генерации синглетного кислорода и флуоресценции димегина: 0.65 ± 0.06 и 0.11 ± 0.01 соответственно. Коэффициент фоторазрушения димегина составил $2 \cdot 10^{-5}$ для концентрации 10^{-5} Моль/л. Данное исследование показало высокую фотоцитотоксичность димегина по отношению к применяемым опухолевым клеткам и позволило рассчитать полулетальную дозу димегина, которая в среднем составила 2 мкМоль/л. Также было показано, что в применяемых в исследовании клетках димегин накапливается преимущественно в митохондриях, что положительно скажется на результатах фотодинамической терапии.

Выводы. Высокие значения квантовых выходов, фотостабильности и результаты изучения локализа-

ции в клетках и фотоцитотоксичности характеризуют димегин как весьма эффективный фотосенсибилизатор для применения в клинике.

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ ПРИРОДНЫХ ХЛОРИНОВ С ЦЕЛЬЮ РАЗРАБОТКИ ТЕРАНОСТИКОВ В ОНКОЛОГИИ

Грин М.А.¹, Смирнов А.С.¹, Хренова М.К.¹,
Тихонов С.А.¹, Погориль В.А.¹, Ноев А.Н.¹,
Абакумов М.А.^{2,3}, Филоненко Е.В.⁴, Миронов А.Ф.¹

¹ФГБОУ ВО «МИРЭА-Российский технологический
университет» Институт Тонких Химических
Технологий, Москва, Россия

²Российский Национальный Исследовательский
Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова

³Национальный Исследовательский Технологический
Университет «МИСиС»

⁴ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Цель. В данной работе получены производные природного хлорофилла *a* с цикленом в качестве возможных прекурсоров для введения атомов переходных металлов в координационные сферы макроциклов для реализации различных видов диагностики.

Материалы и методы. Получен биметаллический циклен-хлориновый металлокомплекс, содержащий Cu^{2+} в хлориновой субъединице и хелатный комплекс Gd^{3+} с DO3A. Разработана последовательность введения катионов металлов в макрогетероциклы и изучены спектральные и физико-химические характеристики целевого гетероядерного металлокомплекса.

Результаты. В рамках данного исследования были получены тиолатные комплексы золота (I), содержащие в качестве серосодержащих лигандов цистеин и аминокэтантол, которые были введены на периферию молекулы дипропоксикарбиопурпуринимида (ДПБПИ) – лидерного соединения с высокой фотодинамической активностью. Специфическую противоопухолевую активность ДПБПИ с двумя остатками аминокислотных комплексов Au (I) оценивали по динамике роста опухоли (торможение роста опухоли) в трех группах животных: у тех животных, которым проводили ФДТ с исследуемым соединением; у тех животных, которым вводили препарат без облучения и в контрольной группе.

Выводы. Лучшие результаты по торможению роста опухоли зарегистрированы в группе с ФДТ – объем опухоли в конце наблюдения был меньше, чем в группе контроля в 3 раза, а до 11 суток – роста опухоли вообще не наблюдалось. Вместе с тем, исследуемая субстанция проявила свойства химиопрепарата, при введении которого без облучения объем опухо-

левого узла на 11-ые сутки был меньше, чем в контроле на 21%.

Исследования выполнены при поддержке РФФИ, грант № 16-03-00519.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫХ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ БАКТЕРИОХЛОРОФИЛЛА А И МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ

Островерхов П. В.¹, Веденяпина Д.Г.¹, Сёмкина А.С.², Плотникова Е.А.⁴, Науменко В.А.³, Абакумов М.А.^{2,3}, Грин М. А.¹

¹ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский Технологический Университет», Институт Тонких Химических Технологий, Москва, Россия

²Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова

³Национальный Исследовательский Технологический Университет «МИСиС»

⁴ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Цель. Исследование физико-химических и биологических свойств и устойчивости комплексов фотосенсибилизаторов (ФС) с магнитными наночастицами (МНЧ).

Материалы и методы. Ранее получены наноструктурированные ФС на основе производных бактериохлорофилла *a* и магнитных наночастиц. Синтезированы два вида магнитных частиц (МНЧ): дополнительно покрытые полиэтиленгликолем (ПЭГ) и обшитые только ЧСА. Для оценки стабильности комплексов ФС-МНЧ использовался метод динамического рассеивания света (ДРС). Для исследования взаимодействия ФС, иммобилизованного на поверхности МНЧ, комплексы переводились в фетальную сыворотку и растворы с повышенным содержанием Tween 20 и ЧСА. Исследованы кинетика накопления препарата и фотоиндуцированная токсичность *in vivo* и *in vitro*.

Результаты. Показано, что комплексы ФС-МНЧ, дополнительно покрытые ПЭГ, являются более устойчивыми, а ФС-МНЧ, покрытые ЧСА, агрегируют при длительном хранении. Интересно также, что флуоресценция ФС зависит от состава среды, в которой находятся ФС-МНЧ. А именно, при добавлении ЧСА, Tween 20 и фетальной сыворотки наблюдалось разгорание флуоресценции. Изучение биораспределения ФС-МНЧ методами МРТ и IVIS показало, что максимум накопления препарата в опухоли наблюдается через час после введения. Эти данные подтверждены при изучении фотоиндуцированной токсичности *in vivo*,

потому что именно при облучении через час после введения препарата наблюдается наибольший терапевтический эффект.

Выводы. Проведены комплексные исследования физико-химических и биологических свойств комплексов ФС-МНЧ.

ПРЕЦИЗИОННЫЕ СРЕДСТВА ДОСТАВКИ И МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ ПРИ ФД И ФДТ

Грачев П.В.¹, Макаров В.И.¹, Джемилова З.Н.², Линьков К.Г.¹, Галстян Г.Р.², Лощенов В.Б.¹

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

²ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Цель. Исследование кровотока и лимфотока при флуоресцентном имиджинге с использованием фотосенсибилизаторов в ближнем инфракрасном диапазоне, а также оценка параметров кровотока в исследуемой области.

Материалы и методы. Использование лазеров с длиной волны, лежащей в ближней инфракрасной (БИК) области, а также фотосенсибилизаторов, флуоресценция которых также лежит в БИК области, позволяет проводить флуоресцентную диагностику более глубоких слоев биологических тканей. Глубина проникновения излучения БИК диапазона может отличаться от глубины проникновения излучения 520-570 нм в пять раз, в зависимости от типа исследуемой биологической ткани. Для проведения исследования в ближнем инфракрасном диапазоне использовалась система ближнего инфракрасного сканинга ООО «БИОСПЕК» включающей: диодный лазер с длиной волны 785 нм; источник белого света, БИК-камеру с объективом и набором фильтров, и специальное программное обеспечение. В качестве фотосенсибилизатора БИК диапазона был выбран индоцианин зеленый с пиком флуоресценции в области 800-850 нм. Исследование лимфотока было проведено на лабораторных мышах. Исследование кровотока у пациентов с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей (более 10 пациентов).

Результаты. Были продемонстрированы пути лимфотока в области введения фотосенсибилизатора индоцианина зеленого. Были получены медианы параметров кровотока в периоперационный период в исследуемой области стопы до операции: $T0m = 164c$ [148, 181], $T1m = 48c$ [38, 56]; после операции: $T0m = 80c$ [69, 92]; $T1b m = 27c$ [20, 39]; ($p < 0,05$). Получены карты времени достижения максимальной интенсивности флуоресценции, по которым можно судить о полноте и качестве кровоснабжения исследуемой области.

Выводы. Таким образом флуоресцентная диагностика в БИК диапазоне позволяет не только качественно, но количественно характеризовать кровоток. Позволяет определять пути лимфотока, что является критически необходимым при диагностировании возможных путей метастазирования.

ВЛИЯНИЕ ПАЛЛАДИЯ НА КОНСТАНТУ СВЯЗЫВАНИЯ БАКТЕРИОПУРПУРИНИМИДОВ С ЧСА

Грязнова Е.С.¹, Смирнов А.С.¹, Кузьмин В.А.²,
Грин М.А.¹

¹ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет», г. Москва

²ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук» г. Москва

Цель. Изучение констант связывания метилового эфира О-пропилоксим-N-пропоксибактерипурпуриномида (DPBP) и его Pd-комплекса (Pd-DPBP).

Материалы и методы. Селективная доставка фотосенсибилизатора (ФС) в опухоль является первым этапом в фотодинамической терапии (ФДТ) и флуоресцентной диагностике (ФД). При попадании ФС в кровь происходит его обратимое связывание с протеинами плазмы, что обуславливает распределение в тканях и фармакокинетическое поведение *in vivo*. Способность ФС связываться с транспортными белками во многом определяется гидрофильно-гидрофобными свойствами. В ЧСА для порфириновых мономеров был идентифицирован сайт связывания высокого сродства идентичный сайту связывания гема. Аналогичным образом может происходить связывание бактериохлоринов с ЧСА. Наличие «тяжелого» атома металла в бактериохлоринах изменяет не только фотофизические, но и гидрофильно-гидрофобные свойства, что может значительно повлиять на связывание с сывороткой крови. Взаимодействие исследуемых соединений с ЧСА было исследовано методом абсорбционной и флуоресцентной спектроскопии при pH 7.0 в 5% DMSO. Оценено влияние катионов Pd²⁺ на константу связывания.

Результаты. Добавление ЧСА раствору DPBP сопровождалось дезагрегацией и образованием мономеров в комплексе с белком. В спектрах поглощения наблюдалось падение абсорбционного максимума в области 899 нм и возрастание поглощения при 800 нм. Напротив, малые количества ЧСА ($\leq 3 \cdot 10^{-5}$ М) приводили к возрастанию полосы агрегатов. Увеличение гидрофильности объясняет большую на порядок константу связывания для Pd-DPBP ($1.4 \cdot 10^5$ М⁻¹) по сравнению с DPBP ($8.6 \cdot 10^4$ М⁻¹). Об этом свидетельствует отсутствие агрегатов при низких концентрациях белка, что объясняется координационной насыщенно-

стью Pd²⁺ взаимодействующего с тирозином, содержащемся в субдомене IV альбумина, который способен координировать металлы.

Выводы: Pd-DPBP обладает улучшенными фотофизическими свойствами, включая большую на порядок константу связывания, что делает его наиболее эффективным ФС для применения в ФДТ/ФД.

МЕТОД ОКТ-ЭЛАСТОГРАФИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФДТ В ОНКОЛОГИИ

Губарькова Е.В.¹, Сироткина М.А.¹,
Советский А.А.², Матвеев Л.А.², Кузнецов С.С.¹,
Киселева Е.Б.¹, Матвеев А.Л.², Зайцев В.Ю.²,
Гладкова Н.Д.¹

¹ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород

²Институт прикладной физики РАН, Нижний Новгород

Цель. Целью данной работы являлось применение метода ОКТ-эластографии для мониторинга и оценки эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) в онкологии.

Материалы и методы. Эластография как метод визуализации пространственного распределения модуля упругости биологических тканей является диагностическим способом обнаружения и мониторинга лечения различных онкологических заболеваний, отражая важные функциональные состояния ткани, включая дегенеративные процессы изменения опухоли. Эффективность метода для оценки ответа на лечение проверяли на примере действия ФДТ на мышах Balb/c с аденокарциномой СТ-26. Животным вводили внутривенно «Фотодитазин» (5 мг/кг) и облучали через 1 час диодным лазером (659 нм) в дозе 100 Дж/см². Для визуализации мониторинга лечения была использована спектральная ОКТ система (ООО «Биомедтех», Нижний Новгород) с центральной длиной волны 1310 нм, пространственным разрешением 10-15 мкм, глубиной сканирования ~ 1,5 мм и скоростью сканирования 20 000 А-сканов/сек. Метод компрессионной ОКТ-эластографии использовался для визуализации деформации ткани на основе оценке вариации межкадровых фазовых градиентов и получении абсолютных значений модуля упругости ткани.

Результаты. Методом ОКТ-эластографии показано, что после воздействия ФДТ у всех экспериментальных опухолей на ранних сроках наблюдения (0 и 6 часов) достоверного изменения модуля упругости не происходит. Через 1-2 дня после эффективной ФДТ наблюдается достоверное снижение модуля упругости опухоли с наиболее значительным снижением жесткости на 6 день после ФДТ, что имело место

в случае полной гибели и некроза опухоли. В случае неэффективной ФДТ через 1-2 дня модуль упругости опухоли остается неизменным. На поздних сроках через 6 дней наблюдается лишь незначительное его снижение, что морфологически обусловлено преобладанием жизнеспособных опухолевых клеток над некротизированными.

Выводы. Применение ОКТ-эластографии позволило на разных сроках наблюдения отразить индивидуальную реакцию опухолевой ткани на проводимое ФДТ лечение.

Анализ упругих свойств тканей выполнен при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-32-00608_мол-а; развитие технологии эластографического картографирования жесткости выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Нижегородской области в рамках проекта 18-42-520018_p_a.

НАНОГИБРИДНЫЙ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОР ДЛЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАНОСТИКИ

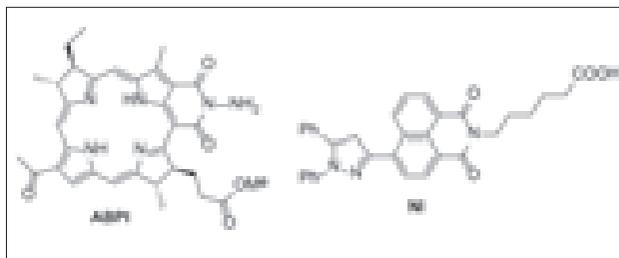
Панченко П.А.¹, Захарко М.А.¹, Федорова О.А.¹,
Грин М.А.², Притьмов Д.А.², Миронов А.Ф.²,
Francés-Soriano L.³, González-Béjar M.³,
Pérez-Prieto J.³

¹Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия

²Институт тонких химических технологий им. М. В. Ломоносова, Российский технологический университет, Москва, Россия

³Instituto de Ciencia Molecular (ICMol)/Departamento de Química Orgánica, Universidad de Valencia, C/Catedrat ico José Beltrán, 2, Paterna, Valencia, Spain

Цель. Термин «тераностика» возник из сочетания слов «терапия» и «диагностика». Он подразумевает новый медицинский подход, заключающийся в комплексном решении терапевтических и диагностических проблем путём создания препаратов, которые являются одновременно и терапевтическим агентом, и средством ранней диагностики. В отношении фотодинамической терапии (ФДТ) онкологических заболеваний таким требованиям отвечают препараты на основе природных фотосенсибилизаторов (ФС) – хлоринов и бактериохлоринов. Их существенным недостатком является низкий Стоксов сдвиг и невысокая эффективность флуоресценции, что затрудняет флуоресцентную диагностику (ФД). Цель настоящей работы состоит в получении гибридных систем, сочетающих фрагмент фотосенсибилизатора и флуоресцентного красителя, и их тестировании в качестве тераностиков в клеточных экспериментах.



Методы и подходы. В качестве ФС было выбрано производное аминобактерио-пурпуринамида (ABPI), в роли флуоресцентного красителя выступал 4-пиразолинил-1,8-нафталимида (NI). Хромофоры были иммобилизованы на поверхности наночастиц $\text{NaYF}_4:\text{Yb,Er,Tm}$, обладающих апконверсионной люминесценцией. Исследования проводились на клеточной линии нейробластомы человека SH-SY5Y.

Результаты и выводы. Полученный гибридный материал способен вызывать гибель раковых клеток при облучении светом с длиной волны 975 нм, что связано с поглощением излучения неорганической частицей с последующим переносом энергии на ФС.

Выводы. Также было обнаружено, что облучение зеленым светом, который поглощается нафталимидным красителем, приводит к появлению интенсивной флуоресценции в области 600 нм без сопутствующих цитотоксических эффектов, которая может быть использована в диагностических целях.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 16-10-226.

ВЛИЯНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ НА ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПАЛЛАДИЙ БАКТЕРИОХЛОРИНОВ

Смирнов А.С.¹, Грязнова Е.С.¹, Кузьмин В.А.²,
Грин М.А.¹, Миронов А.Ф.¹

¹ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет», Россия, г. Москва

²ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук» г. Москва

Цель. Синтез и изучение Pd-комплексов бактериохлоринов с различными периферическими заместителями.

Материалы и методы. Существует несколько критериев для фотосенсибилизаторов (ФС) для применения в фотодинамической терапии (ФДТ). ФС должен обладать интенсивной полосой поглощения в «фототерапевтическом окне»; должен характеризоваться низким квантовым выходом флуоресценции; хорошей фотостабильностью; длительным временем жизни триплетного состояния и высоким квантовым

выходом синглетного кислорода. Pd-комплексы бактериохлоринов поглощают в ближней ИК-области, имеют низкую флуоресценцию, обладают высоким квантовым выходом синглетного кислорода. Однако введение периферических заместителей способно влиять на данные свойства, что является одним из важных факторов при разработке новых ФС. В работе изучены Pd-комплексы бактериохлоринов с различными периферическими заместителями. Оценены их фотофизические и спектральные свойства.

Результаты. Были получены и охарактеризованы Pd-комплексы бактериохлоринов с различными периферическими заместителями. Металлирование осуществлялось ацетатом палладия (II) в присутствии 6-О-пальмитоил-L-аскорбиновой кислоты. Образование металлокомплексов сопровождалось типичным гипсохромным смещением максимумов спектра поглощения, а также отсутствием изменений во времени жизни флуоресценции. Изменение квантового выхода флуоресценции в зависимости от периферических заместителей дает возможность прогнозировать фотосенсибилизирующую активность ФС.

Выводы. Наличие различных по структуре периферических заместителей позволяет контролировать изменение квантового выхода флуоресценции и синглетного кислорода у Pd-комплексов бактериохлоринов для получения высокоэффективных ФС для ФДТ.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (№18-03-00961).

БИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ЗОЛОТА (I) ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИО- И ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Тихонов С. И.¹, Сенчагова А. Д.¹, Татаринов Г.Г.¹, Шпаковский Д.Б.², Милаева Е.Р.², Грин М. А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский Технологический Университет», Институт Тонких Химических Технологий, Москва, Россия

² Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Химический факультет, Москва, Россия

Цель. Синтезировать производные бактериохлорина содержащие разнолигандные комплексы золота (I).

Материалы и методы. В данной работе была разработана методика получения бифункциональных комплексов золота (I) на основе производных дифенилфосфина. Синтез данных комплексов золота основан на взаимодействии эфиров галогенкислот с

разной длинной углеводородного радикала с дифенилфосфином. В качестве исходного фотосенсибилизатора был выбран N-аминобактериопурпуринимид, обладающий максимумом поглощения 830 нм.

Далее проводился синтез комплексов золота (I), в качестве исходного соединения был выбран хлорид диметилсульфида золота. На основе производного 11-бромундекановой кислоты был синтезирован ФС, содержащий хлорид золота (I). Полученные соединения были охарактеризованы с помощью физико-химических методов анализа.

Результаты. В результате данной работы были получен ряд бифункциональных производных (дифенил)фосфинокислот содержащие хлорид золота (I), а также ФС на их основе, которые содержат фрагмент дифенилфосфино-11-ундекановой кислоты и хлорид золота (I).

Выводы. Полученный фотосенсибилизатор содержит фрагмент – хлорид золота, который может быть использован в качестве функциональной группы для присоединения фрагментов улучшающих водорастворимость или обладающими свойствами направленной доставки.

ПРИРОДНЫЕ ХЛОРИНЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АМИНОКИСЛОТЫ И КОМПЛЕКСЫ ЗОЛОТА (I), ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИО- И ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РАКА

Тихонов С. И.¹, Сенчагова А. Д.¹, Олейник Е.С.¹, Шпаковский Д.Б.², Милаева Е.Р.², Грин М. А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский Технологический Университет», Институт Тонких Химических Технологий, Москва, Россия

² Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Химический факультет, Ленинские горы, д.1, стр.3, 119991 Москва, Россия;
E-mail: deviantprince13th@gmail.com

Цель работы. Синтезировать природные хлорины, содержащие комплексы золота (I) и гетероциклические аминокислоты для комбинированной терапии рака.

Материалы и методы. О-этилоксим-N-этокси-бактериопурпуринимида (ДЭБПИ) был получен по стандартной методике. Синтез аминокислот, содержащих ФС проводили различными методами, наиболее эффективным оказался метод активированных эфиров. На основе полученных производных был осуществлен синтез комплексов золота (I). Однако, данный метод оказался не эффективным. Было при-

нято решение провести синтез комплексов золота (I) на основе гистидина, триптофана и трифенилфосфинаурата. Далее было проведено присоединение комплексов к молекуле ФС путем синтеза амидной связи. Полученные соединения были охарактеризованы с помощью масс и ЯМР спектров.

Результаты. О-этилоксим-N-этоксикарбиопурпуриномид был выбран в качестве лидерного соединения, которое хорошо зарекомендовало себя в биологических испытаниях. Полученные комплексы золота (I) оказались чувствительны от pH среды, что позволяет использовать их в качестве pH-зависимых агентов с увеличенной селективностью накопления.

Выводы. Полученные конъюгаты обладают потенциалом для использования в качестве агентов для комбинированной химио- и фотодинамической терапии. Зависимость от pH может быть использована в качестве механизма направленной доставки за счет разности показателей pH в здоровой и в опухолевой ткани.

СПЕКТРАЛЬНО-ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЙ МЕТОД ИДЕНТИФИКАЦИИ ОПУХОЛЬ-АССОЦИИРОВАННЫХ МАКРОФАГОВ

Маклыгина Ю.С.¹, Романишкин И.Д.¹, Юсубалиева Г.М.², Скобельцин А. С.³, Рябова А.В.¹, Чехонин В.П.², Лощенов В.Б.^{1,3}

¹Институт общей физики РАН, Москва

²ФГУ ГНЦССП им. В. П. Сербского Росздрава, Москва

³РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Цель. Выделить среди микроокружения опухоли опухоль-ассоциированные макрофаги, которые являются привлекательными мишенями в целях успешного использования потенциала нормальной иммунной системы для терапии.

Материалы и методы. Различия в метаболических процессах в клетках, которыми непосредственно связывается фотосенсибилизатор (ФС) позволяет спектрально-флуоресцентными методами по различию времени жизни флуоресценции ФС судить о степени его взаимодействия с клеточными компонентами и идентифицировать тем самым тип клеток. Для исследования кинетики фотолюминесценции ФС был использован измерительный комплекс, основанный на стрик-камере с пикосекундным временным разрешением (15 пс) Hamamatsu C10627-13 сопряженный с полупроводниковым лазером Hamamatsu с длительностью импульса 67 пс и с длиной волны 633 нм. Серия экспериментов была проведена на половозрелых самках крыс массой 200±10 г, у которых моделировали мультиформную глиобластому путем имплантации. В качестве ФС в работе использовали 5-АЛК индуцированный Пп IX в концентрации 100 мг/кг.

Результаты. В результате методом время-разрешенной спектроскопии было установлено 3 компоненты времени жизни флуоресценции Пп IX в условиях *in vivo* с характерными средними значениями 6, 1, 0.2 нс. Каждая из полученных компонент времени жизни флуоресценции характеризуются захватом ФС определенным типом клеток, что связано с различием в их метаболизме и фагоцитозе.

Выводы. Таким образом, в перспективе при однозначной идентификации различных типов клеток по времени жизни флуоресценции ФС, в том числе опухоль-ассоциированных макрофагов планируется проведение целевой фотодинамической терапии, направленной на разрушение опухоль-ассоциированного микроокружения, защищающего клетки опухоли от нормального иммунного ответа.

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ β ВЛИЯНИЕ РЕЖИМОВ ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА КЛЕТОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ФОТОДИНАМИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Файзуллина Д.Р.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Изучить морфофункциональное состояние тучных клеток при воздействии различных фотосенсибилизаторов и режимов облучения.

Материалы и методы. В механизме нарушения микроциркуляции при фотодинамическом воздействии на ткани имеет значение не только прямое влияние на структурные компоненты сосудистой стенки, но и на клетки, сопровождающие сосуды, в том числе фибробласты, макрофаги, тучные клетки и другие. В работе использовали крыс Wistar с массой тела 250±50 г. Фотосенсибилизаторы (радахлорин – 5 мг/кг, копропорфирин – 10 мг/кг, бенгальский розовый – 17 мг/кг, аласенс – 10 мг/кг) вводили в/в заранее за 3 часа до эксперимента. Лазерное облучение кожи проводили на соответствующих длинах волн с плотностями энергии 50, 200 и 300 Дж/см². Пленочные препараты рыхлой соединительной ткани изготавливали по стандартной методике, окрашивали толуидиновым синим. Подсчет тучных клеток выполняли на микроскопе Микмед-5 (АО «ЛОМО», Россия), с объективом 40x, прибор оснащен цифровой видеокамерой («Basler», Германия). При помощи ПО «МультиМедиа Каталог» производили автоматический подсчет тучных клеток и подразделяли их на три группы в зависимости от степени дегрануляции.

Результаты. Введение фотосенсибилизаторов не приводило к изменению тучных клеток. Облучение

с длинами волн 532, 635 и 662 нм приводило к значимому увеличению ТК с признаками дегрануляции, особенно 532 нм. Применение фотодинамического воздействия приводило к дозозависимой дегрануляции тучных клеток, которая была особенно выражена при использовании радахлорина и бенгальского розового.

Выводы. Фотодинамическое воздействие ведет к дегрануляции тучных клеток, эффект является дозозависимым и наиболее выражен при использовании радахлорина и бенгальского розового.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ И ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ КРАСИТЕЛЕЙ ДЛЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ НЕОАНГИОГЕНЕЗА КРОВЕНОСНОЙ И ЛИМФОТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОЖИ

Фаррахова Д.С.¹, Макаров В.И.¹, Грачев П.В.¹,
Лощенов В.Б.^{1,2}

¹ Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН,
ул. Вавилова 38, Москва, Россия

² Национальный Исследовательский Ядерный
Университет «МИФИ», Каширское ш. 31, Москва,
Россия

Цель. Анализ флуоресцентных изображений при введении люминофоров таких как: индоцианин зеленый (ICG), хлорин е6 (Ce6), метиленовый синий (МС) и фталоцианин алюминия (AlPc) позволяет количественно определить степень прорастания новых сосудов в приживляемую ткань как кровеносной, так и лимфатической системы при трансплантации кожи мелких лабораторных животных (мышей).

Материалы и методы. Для оценки неоангиогенеза лимфатической и кровеносной сосудистых сетей была использована видеофлуоресцентная система, которая состоит из источника лазерного излучения (635 нм) и полупроводникового источника белого света, светового фильтра с диапазоном пропускания 650-1500 нм и чувствительной черно-белой камеры для визуализации AlPc, МС, Се6. Для визуализации ICG использовался узкополосный фильтр перед видеокамерой 832±17 нм перед лазерным диодом с длиной волны возбуждения 785±5 нм. Плотность мощности используемых лазеров составила 10 мВт/см².

Результаты. Спустя неделю после перекрестной трансплантации кожи видно отсутствие флуоресценции экзогенных флуорофоров в трансплантатах кожи мыши, что говорит о недостаточном прорастании сосудистой сети в приживляемую ткань. Но через 2 месяца контраст между здоровой кожей и транспланта-

тами не виден, что свидетельствует об образовании новой сосудистой сети. Подкожное введение люминофоров позволяет оценить динамику неоангиогенеза лимфатической системы внутри ткани трансплантатов.

Выводы. Внутривенное и лимфотропное введение фотосенсибилизаторов позволяет быстро и точно определить состояние кровеносной и лимфатической систем. Кроме этого, данный метод позволит оценивать степень и скорость приживления кожных трансплантатов.

О ПРЕИМУЩЕСТВАХ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ПРЕПАРАТОМ ФОТОСЕНС

Филинов В.Л.

Онкологический клинический диспансер № 1,
Москва

Цель. Разработка методик ФДТ с Фотосенсом при опухолях различной локализации и морфологической структуры.

Материалы и методы. Результаты основаны на результатах лечения и наблюдения 2800 пациентов. Фотосенс производства ФГУП «ГНЦ «НИОПИК». Оборудование производства ООО «БИОСПЕК».

Клинические исследования препарата Фотосенс показали его высокую эффективность при различных вариантах морфологического строения злокачественных опухолей. В организме пациента Фотосенс распределяется по сосудистому руслу проникает в межклеточное пространство, в высокой степени в клетки опухоли, а также поглощается бактериями и вирусами. Уникальные физические свойства Фотосенса (высокий квантовый выход синглетного кислорода, высокий коэффициент поглощения в красном диапазоне спектра, фото- и химическая стабильность) и фармакологические характеристики (внутриклеточное распределение) обеспечивают высокую фотодинамическую эффективность при последующем световом воздействии. Механизмы ФДТ с Фотосенсом это цитотоксический эффект, тромбоз сосудов в зоне лазерного воздействия, стимуляция противоопухолевого иммунитета и, как результат, избирательный некроз опухоли. Преимущественным механизмом гибели опухолевых клеток является апоптоз.

Результаты. Длительное выведение Фотосенса из организма является большим преимуществом и позволяет провести курс лечения в полном объеме. Фракционирование световой дозы при проведении ФДТ эффективнее однократного воздействия. И это важно, поскольку чаще всего в клинической практике мы имеем дело со 2-3 стадией заболевания. Считается, что радикальное лечение при проведении

ФДТ возможно только при 1 стадии процесса. Однако, множество разработанных методик ФДТ дистанционного, контактного и интерстициального облучения с фотосенсом позволяет добиться полной регрессии опухоли в стадии T2-T3 и T4. Показания для проведения ФДТ с Фотосенсом можно сформулировать так. ФДТ показана при солитарных и множественных опухолях, опухолях, распространенных по площади, «неудобных» вариантов хирургического лечения, радиорезистентных опухолях, при недостаточной эффективности химиотерапии, при наличии противопоказаний к традиционным методам лечения в случае выраженной сопутствующей патологии и преклонного возраста. ФДТ с Фотосенсом может применяться как самостоятельное лечение (радикальное, условно радикальное, паллиативное), в сочетании с хирургическим лечением (неоадьювантная, интраоперационная, адьювантная терапия), в сочетании с лучевым лечением. Высока эффективность в лечении предопухолевой патологии, гнойных ран, хронических язв, а также с целью иррадиации ВПЧ. Традиционная доза препарата на курс лечения – 0,3 мг\кг, может быть увеличена до 0,4 мг\кг при больших объемах опухолевого поражения. Лазерное облучение необходимо начинать через 1,5 – 2 часа после введения Фотосенса. Курс лечения обычно составляет 4 – 6 дней. Разовая и курсовая световая доза зависит от объема и площади опухолевого процесса, оптических и медико-биологических характеристик опухоли.

Выводы. ФДТ с Фотосенсом позволяет значительно расширить возможности высокотехнологичной медицинской помощи онкологическим больным, а в ряде случаев может быть единственным возможным вариантом радикального лечения.

РАЗРАБОТКА ГОТОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ КАТИОННОГО ИНФРАКРАСНОГО ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА НА ОСНОВЕ БАКТЕРИОХЛОРОФИЛЛА А ДЛЯ АНТИМИКРОБНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Тюкова В.С.^{1,2}, Каприн А.Д.³, Филоненко Е.В.³, Миронов А.Ф.¹, Грин М.А.¹, Панов А.В.^{1,2}, Кедик С.А.^{1,2}

¹ Московский технологический университет (МИТХТ), пр. Вернадского, 86, Москва

² ЗАО «ИФТ», Сколковское шоссе, 21/32, стр.1 Москва;

³ МНИОИ им. П.А. Герцена ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, 2-й Боткинский пр., 3, Москва

Цель. Катионное производное инфракрасного фотосенсibilизатора на основе бактериохлорофилла а

– бактериопурпуринимид (кБПИ) обладает высокой антимикробной активностью в отношении золотистого стафилококка, различных грамм-положительных и грамм-отрицательных микроорганизмов и может использоваться в антимикробной ФДТ, но при этом его недостатком является ограниченная растворимость в воде.

Материалы и методы. По отношению к ФДТ у патогенных микроорганизмов не развивается устойчивости, бактерицидный эффект носит локальный характер и не имеет системного действия на нормальную флору организма.

Поэтому получение инъекционной лекарственной формы кБПИ с высокой биологической активностью действующего вещества и его накоплением в пораженных органах и тканях является актуальной задачей.

Результаты. Клатратный комплекс гидрокси-пропил-β-циклодекстрина (ГПβЦД) с кБПИ получен из ГПβЦД марки Cavitron hp5 pharma производства компании Wacker Chemie AG (Германия) методом со-растворения в мольном соотношении компонентов ГПβЦД к кБПИ как 20:1, соответственно.

Выводы. Полученный продукт легко растворим в воде и обладает фотосенсibilизирующей активностью. Исследование его эффективности для заживления гнойных ран в опытах на лабораторных животных при облучении в ближнем ИК-диапазоне показало положительные результаты. Отсутствует агрегация и наблюдается хорошее распределение по сосудам, органам и тканям, что делает инъекционную лекарственную форму клатратного комплекса ГПβЦД с кБПИ перспективным лекарственным средством для антимикробной ФДТ. Работа выполнена в рамках ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КАТИОННЫХ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ С БИОПЛЕНКАМИ ПАТОГЕННЫХ БАКТЕРИЙ

Меерович Г.А.^{1,2}, Ахлюстина Е.В.², Тиганова И.Г.³, Макарова Е.А.⁴, Алексеева Н.В.³, Филипова Н.И.³, Лукьянец Е.А.⁴, Романова Ю.М.³, Лощенов В.Б.^{1,2}

¹ Институт общей физики РАН, Москва

² Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва

³ НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва

⁴ Научно-исследовательский институт органических полупродуктов и красителей, Москва

E-mail: meerovich@mail.ru

Цель. Исследование взаимодействия фотосенсибилизаторов (ФС) на основе тетракатрионных производных синтетических бактериохлоринов с биопленками *P.aeruginosa* и *S.aureus*.

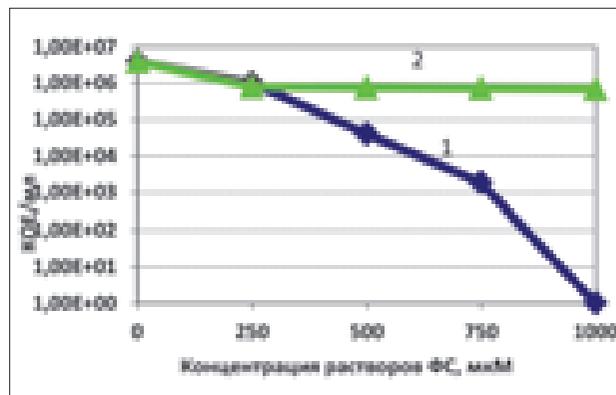
Материалы и методы. ФС на основе тетракатрионных амфифильного производного ВcH-4A в дисперсии Kolliphor ELP и гидрофильного производного ВcH-4G в водном растворе.

Динамика накопления ФС в биопленках и раздельная оценки накопления ФС в бактериях и матриксе биопленок изучалась спектрально-флуоресцентным методом.

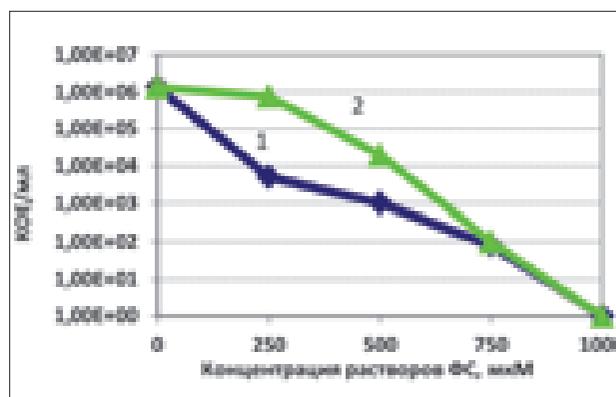
Результаты. Предварительные исследования показали, что оптимальное время инкубации биопленок *P.aeruginosa* с ФС лежит в пределах 30-60 мин. ВcH-4A и ВcH-4G эффективно накапливаются в бактериях биопленок *S.aureus*, однако и в бактериях биопленок *P.aeruginosa*, и в целом в биопленках накопление ВcH-4G намного эффективнее по сравнению с ВcH-4A.

Полученные результаты подтверждаются результатами оценки эффективности фотодинамической инактивации биопленок *P.aeruginosa* и *S.aureus*.

Выводы. Оптимальным для инактивации биопленок *P.aeruginosa* и *S.aureus* является ФС на основе гидрофильного производного ВcH-4G в водном растворе.

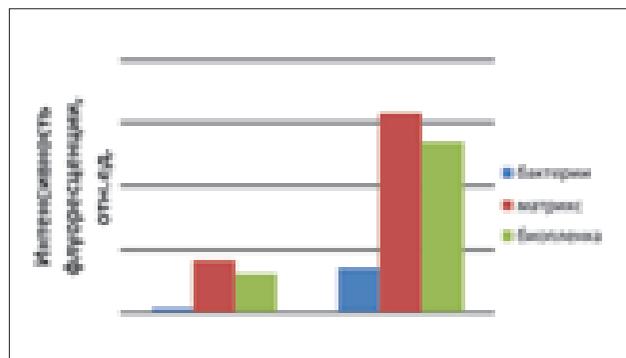


А

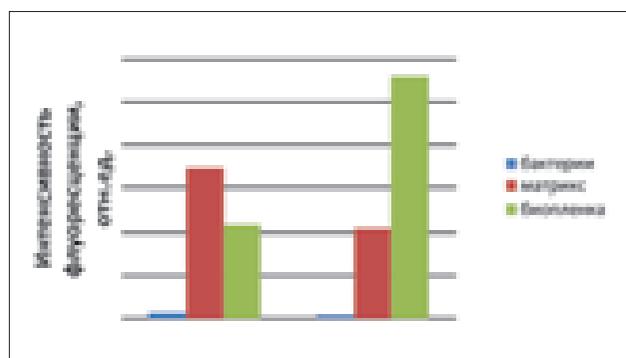


Б

Рис.2. Титр выживших бактерий (А) *P.aeruginosa* и (Б) *S.aureus* в биопленках после АФД в зависимости от концентрации ФС: 1 – ВcH-4G; 2 – ВcH-4A



А



Б

Рис.1. Интенсивность флуоресценции в компонентах биопленки (А) *P.aeruginosa* и (Б) *S.aureus*

ВЛИЯНИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ И ФОТОДИТАЗИНА НА РОСТ МЕТИЦИЛЛИН-РЕЗИСТЕНТНОГО ШТАММА ЗОЛОТИСТОГО СТАФИЛОКОККА

Бриль Г.Е., Егорова А.В.

Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

Цель. Метициллин-резистентные штаммы стафилококков являются наиболее частыми возбудителями гнойных осложнений. Одним из перспективных методов лечения стафилококковых поражений является фотодинамическая терапия.

Целью настоящей работы явилось изучение бактериостатических эффектов низкоинтенсивного лазерного излучения красного диапазона спектра и фотодинамического воздействия с использованием в качестве фотосенсибилизатора фотодитазина (ФД).

Материал и методы. Объектом исследования являлся метициллин-резистентный штамм *St.aureus* 209P. Бактериальную взвесь готовили на стерильном физиологическом растворе. К 0,1 мл взвеси микробов (104 м.к./мл) добавляли 0,9 мл раствора ФД и инкубировали в течение 30 мин без доступа света. Затем 0,2 мл бактериальной взвеси вносили в ячейки планшета и проводили лазерное облучение, последовательно увеличивая дозу. Для облучения микробов использовали красный лазер (λ – 660 нм): плотность мощности – 100 мВт/см², время облучения – 5, 10, 15 и 30 мин. Для сенсibilизации бактерий использовали водный раствор ФД (ООО «Вета-Гранд», Россия) в концентрации 5x10⁻⁶М. Бактерии высевали на чашки Петри с плотной питательной средой. Контролем служили взвеси бактерий, не обработанные ФД и не подвергнутые облучению. Посевы контрольных и облученных микроорганизмов инкубировали в течение 48 часов при 37°C. Оценку влияния излучения на микроорганизмы проводили путем подсчета колониеобразующих единиц.

Результаты. Опыты показали, что при 10-минутном лазерном облучении число колоний уменьшилось на 55% ($p<0,05$), при 15-минутном – на 61% ($p<0,05$), при 30-минутном – на 67% ($p<0,02$). Сам ФД не оказывал существенного влияния на рост бактерий ($p>0,5$). Предварительная обработка микробов ФД с последующим лазерным облучением приводила к отчетливому угнетению клеточного роста: число колоний при 15-минутном облучении уменьшалось до 20,7% ($p<0,01$), при 30-минутном – до 10,7% ($p<0,01$). При воздействии этих доз облучения выявлялся отчетливый фотодинамический эффект: степень угнетения роста бактериальных колоний была значительно выше после предварительного действия ФД, чем при действии только лазера ($p_1<0,05$ и $p_2<0,01$ соответственно).

Выводы. Лазерное излучение красного диапазона спектра оказывает прямое бактериостатическое действие на метициллин-резистентный штамм *St.aureus*. Предварительная обработка бактериальных клеток фотодитазинном заметно усиливает бактериостатический эффект лазерного излучения.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ПРЕИМУЩЕСТВА ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА У БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП В УСЛОВИЯХ АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Чернявский В.А.¹, Князев А.Б.²

¹ООО Медицинский ЛДЦ «Врачебная династия»,
г. Саратов

²ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского
Минздрава России

Цель. Оценить преимущества метода фотодинамической терапии при хроническом тонзиллите в условиях амбулаторной практики.

Материалы и методы. С 2014 по настоящее время проведено более 1500 фотодинамических процедур (468 пациентов) по поводу хронических заболеваний ротовой полости и носоглотки. Сформирована группа больных хроническим тонзиллитом (189 пациентов), из которой были выделены следующие подгруппы: основная группа 1 (50 детей в возрасте от 6 до 16 лет), основная группа 2 (50 взрослых лиц от 18 до 66 лет), контрольная группа 1 (44 ребенка, сопоставимые по возрасту) и контрольная группа 2 (45 взрослых пациентов, сопоставимые по возрасту и полу). Пациенты были рандомизированы в основные либо контрольные группы в зависимости от получаемого лечения. Все пациенты основных групп получали фотодинамические процедуры с гелем-фотосенсибилизатором в соответствии с рекомендациями (3 процедуры с интервалом в 1 неделю). Больные контрольных групп лечились традиционными методами с использованием антибактериальных препаратов. Выполнялся микробиологический контроль до и после лечения. Оценивались ближайшие и отдаленные результаты лечения (через 1 год).

Результаты. У пациентов ОГ и КГ в подавляющем большинстве был выделен *Str.Viridans* в ассоциациях до лечения, имелись яркие клинические проявления. После ФДТ у ОГ в сравнении с КГ было достоверный клинический и микробиологический эффект ($p \leq 0,05$). В группе ОГ1 после терапии достоверно снижался титр *Str. Pyogenes* и не высевалась *E.Coli*. В КГ отмечался преимущественно кратковременный клинический эффект.

Выводы. Метод ФДТ показал высокую клиническую и микробиологическую эффективность в раннем и отдаленном периоде по сравнению со стандартными методами с включением антибактериальных препаратов. Использование метода ФДТ позволяет минимизировать суммарный ущерб от систематического применения антибактериальных препаратов.

ПЕРВОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ПОСЛЕДУЮЩИМ ХИРУРГИЧЕСКИМ ЛЕЧЕНИЕМ У БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

Мяснянкин М.Ю.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрав
РФ, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Определение клинической эффективности неоадъювантной фотодинамической терапии (неоФДТ) при использовании производных хлорина е6 (радахлорин) с последующим хирургическим лечением больных меланомой кожи.

Материалы и методы. Проанализированы данные о 458 больных меланомой кожи (клиника НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова). В основную группу включено 53 пациента, которым на опухоль до хирургического лечения проведена неоФДТ (50 мг радахлорина, лазер «Латус» с длиной волны 662 нм, общая поглощенная световая доза 300 Дж/см²); в контрольную – 405 прооперированных больных меланомой кожи. Оценка состава иммунокомпетентных клеток в периферической крови проводилась до лечения и через 7 дней после операции на проточном цитофлуориметре BD FACSCalibur (tm). По стандартной методике проведено иммуногистохимическое исследование маркеров опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) (Т-хелперов CD4, Т-киллеров CD8), апоптоза (bcl2, p53), эндотелия сосудов (CD31).

Результаты. Показатели 3-х и 5-летней общей выживаемости (ОВ) у пациентов основной группы составили 96% и 76%, тогда как у контрольной группы пациентов – 72% и 62%, соответственно, ($p=0,02$). При анализе иммунного статуса в основной группе выявлено статистически значимое повышение содержания: CD3⁺CD19⁺ ($p=0,019$), CD3⁺CD8⁺ ($p=0,026$), CD3⁺CD4⁺HLADR⁺ ($p=0,05$), CD3⁺CD16⁺CD56⁺ ($p=0,002$), CD19⁺CD3⁺ ($p=0,021$). В 31% (4/13) случаях выявлены микроскопические признаки акантолиза и некроза. Иммуноокрашивание CD31 определило неоднородность распределения кровеносных сосудов. Выраженная экспрессия p53 выявлена в 23% (3/13), bcl2 – в 75% (9/12) случаях. Среднее содержание в перитуморальной области TILs: CD4⁺ и CD8⁺, 357 и 423, соответственно.

Выводы. 1. Применение неоФДТ с последующим хирургическим лечением у больных меланомой кожи улучшает 5-летний прогноз заболевания. 2. НеоФДТ способствует активации иммунной системы. 3. Фотодинамическое действие радахлорина обусловлено

разрушением сосудистого русла, быстрым ингибированием пролиферативной активности и девитализацией опухолевых клеток, локальной иммуномодуляцией.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Афанасьев М.С.¹, Гришачева Т.Г.², Пылев А.Л.¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Анализировать непосредственные результаты лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки и начального рака шейки матки (РШМ) с целью оптимизации методических подходов к ФДТ.

Материалы и методы. Интерес к фотодинамической терапии (ФДТ) в лечении заболеваний органов женской репродуктивной системы возрастает с каждым годом. Согласно литературным данным, ФДТ эффективна в равной степени со многими фотосенсибилизаторами (ФС) и при соблюдении определенного протокола облучения. Причины неэффективного лечения сводятся к небольшому опыту врачей, применяющих метод ФДТ. Для того, чтобы ФДТ зарекомендовала себя как самостоятельный метод лечения, необходимо разработать методический подход к проведению данного метода лечения. Проведено обследование и лечение методом ФДТ, как самостоятельный метод лечения, 422 пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки в возрасте от 19 до 77 лет, средний возраст $-36,18 \pm 9,54$ года. Обследование всех пациенток включало: клиническое обследование, кольпоскопическое, цитологическое и/или гистологическое, микробиологическое исследования, ВПЧ-ВКР тестирование методом ПЦР с типированием и определением вирусной нагрузки. Перед сеансом ФДТ всем пациенткам проведена флуоресцентная диагностика (ФД). Используемые ФС: Фотодитазин (Вета-Гранд, Россия) в дозе 1-1,5 мг/кг в/в вводили за 2 часа до начала облучения; Фотолон (Медфармхим, Республика Беларусь) в дозе от 1,2-1,5 мг/кг в/в вводили за 3 часа до начала облучения. Протокол облучения для лазерного аппарата Лахта Милон (662 нм): 1 этап – обработка цервикального канала с помощью цилиндрического диффузора длиной 4 см (400 Дж/см^2); 2 этап – обработка шейки матки с использованием микролинзы полипозиционной методикой облучения (400 Дж/см^2 в каждом поле). Протокол лечения РШМ предполагал многокурсовую ФДТ

(2-3 сеанса). Оценку противоопухолевой и противовирусной эффективности ФДТ проводили через 1,5; 3; 6; 24 мес. после ФДТ.

Результаты. У большинства пациенток 388 (91,9%) идентифицированы ВПЧ-ВКР 16, 18, 31, 33 типов. Из 422 пациенток с LSIL – 51 (12%); с HSIL – 351 (83,17%); с РШМ 1а ст. – 20 (4,7%). Обращает на себя внимание тот факт, что из всей выборки (422 пац.) обратились с рецидивом после деструктивных и хирургических методов лечения – 168 (39,8%) пациенток. В группе пациенток с LSIL полное выздоровление после одного сеанса достигнуто у 43 (15,7%), 8 пациенткам потребовался повторный сеанс ФДТ. В группе с HSIL полная регрессия после первого сеанса ФДТ отмечена у 338 (96,2%) пациенток; в одном случае отмечено прогрессирование заболевания; 4 отказалась от повторного сеанса ФДТ; повторный сеанс проведен 6 пациенткам, у 2 из них добиться полной регрессии не удалось. В группе с РШМ 1а ст. полная регрессия очагов отмечена у 17 (85%). Полная эрадикация ВПЧ после однократной ФДТ наблюдалась у 404 (95,7%). Из 18 пациенток, у которых сохранялась вирусная нагрузка, после повторного сеанса ФДТ удалось достичь полной элиминации вируса у 16.

У 8 пациенток после подтвержденного выздоровления (в среднем через 8 мес.) наступила беременность, протекавшая без осложнений. Родоразрешение через естественные родовые пути.

Выводы. ВПЧ является ключевым фактором развития рецидивов после деструктивных методов лечения патологии шейки матки. Противовирусные препараты не могут остановить процессы опухолевой трансформации. ФДТ, по сути является единственным методом лечения, направленным на элиминацию вируса папилломы человека. ФДТ – органосохраняющий метод лечения патологии шейки матки, что важно для реализации репродуктивной функции. В подавляющем большинстве случаев операция ФДТ проводится однократно, но, если не удастся добиться полной элиминации вируса, проводится второй сеанс ФДТ.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ С ЛУЧЕВЫМ ЛЕЧЕНИЕМ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

Мостовая И.В., Каширских Е.В.

ГБУЗ Камчатский краевой онкологический диспансер, г. Петропавловск-Камчатский

Цель. Оценить эффективность сочетания методов ФДТ и ЛТ при лечении опухолей кожи. Выявить prognostические факторы эффективности лечения.

Материалы и методы. В структуре заболеваемости Камчатского края ЗНО кожи стабильно занимают второе-третье место. Заболеваемость в 2016/2017 году составила 94/131 случаев. Из впервые выявлен-

ных опухолей III-IV стадии 7 случаев. Рецидивы опухолей кожи после радикального лечения выявлены у 15 человек (6%). Таким образом, выбор метода лечения распространенного и рецидивного рака кожи является актуальной проблемой. ФДТ применяется в ГБУЗ ККОД с 2014 года. На сегодняшний день метод активно используется в рутинной практике лечения больных ЗНО кожи (БКРК и ПКРК). Помимо применения многокурсовой ФДТ в самостоятельном режиме, она активно используется в сочетании с лучевой терапией, проводится при: рецидивах ЗНО кожи после радикального курса лучевой терапии; остаточных опухолях после радикального курса лучевой терапии; гигантских опухолях кожи или опухолях «неудобных» локализаций. За 2016 и 2017 годы в радиологическом отделении ГБУЗ ККОД пролечено сочетанием методов ФДТ и ЛТ 15 челок в возрасте от 63 до 88 лет. В структуре заболеваний базальноклеточный рак составил 13 случаев, плоскоклеточный рак 2 случая. Из 15 человек: 7 – рецидивы после радикального курса близкофокусной рентгенотерапии (БфРТ), СОД 5100 рентген; у 4 пациентов отсутствовала динамика от проведения 2-х сеансов ФДТ, был проведен радикальный курс БфРТ, СОД 5100 рентген; 4 пациентам из-за большой распространенности процесса изначально планировалось сочетание ЛТ и ФДТ. Во всех случаях в качестве фотосенсибилизатора использовался радахлорин 3,5 мг в мл в/в. Перед сеансом фотодинамической терапии проводилась флуоресцентная диагностика для уточнения распространенности и границ очага поражения. Плотность энергии составила от 350 до 450 Дж/см². Плотность энергии зависела от гистологического строения опухоли, распространенности процесса, переносимости процедуры.

Рецидивы после радикального курса БфРТ возникли в период от 6 мес. до 2-х лет после лечения. Всем пациентам было проведено 2 сеанса многокурсовой ФДТ. Лечение без особенностей.

Результаты. Полная регрессия опухоли у 60% больных, частичная регрессия или стабилизация в 27% случаев. В настоящее время все пациенты находятся на «Д» наблюдении. У двоих (13%) имеет место отрицательная динамика после проведенного лечения, что обусловлено изначально запущенностью заболевания.

Выводы. Метод фотодинамической терапии – необходимый инструмент в комбинированном лечении запущенных и рецидивирующих опухолей кожи. Прекрасно сочетается с лучевой терапией. Может использоваться в неoadьювантном и адьювантном режимах, также эффективна сэндвич методика. Выбор места ФДТ в плане лечения пациента зависит от клинической формы заболевания, сопутствующей патологии и опыта врача. Использование ФДТ не влияет на выраженность лучевой реакции. Сочетание ФДТ и ЛТ позволяет длительно осуществлять локальный контроль при ЗНО кожи.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕВОМ КЛИНИЧЕСКОМ ОНКОЛОГИЧЕСКОМ ДИСПАНСЕРЕ

Клестер С.В., Хурцев К.В., Бумагина В.О.
ГБУЗ Ставропольский Краевой Клинический онкологический диспансер. г. Ставрополь

Цель. Ставропольский Краевой Клинический Онкологический Диспансер является крупнейшим учреждением в Ставропольском крае, оказывающим специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь онкологическим больным. Диспансер объединяет лечебно-консультативную и организационно-методическую работу всей онкологической службы в крае, является клинической базой Ставропольского государственного медицинского университета. Помимо населения Ставропольского края, диспансер принимает на обследование и лечение жителей всех субъектов СКФО: Карачаево-Черкесской Республики, Дагестана, Кабардино-Балкарии, Калмыкии, Северной Осетии, Чеченской Республики и Ингушетии, а также прилегающих районов Краснодарского края и Ростовской области.

Материалы и методы. В условиях Радиологического отделения за 2015 г., 2016 г., 2017 г. пролечено 196 пациентов с опухолями кожи. Распределение по таблице: 2015 г. – 78 человек; 2016 г. – 52 человека, 2017 г. – 66 человек. Показатели по годам стабильные, т.к. по государственному заданию выделяется определенное количество квот. Интраоперационная ФДТ проводится в хирургических отделениях в рамках федерального ВМП: Урологическое отделение – 2 человека; Торакальное отделение – 3 человека. Количество пациентов зависит от выделенных квот. Данный метод в нашем диспансере в начале пути. Распределение пациентов по возрасту с опухолями кожи: до 50 лет – 19%; 50-70 лет – 49%; старше 70 лет – 32%. В большинстве случаев болеют пациенты старше 50 лет. Распределение пациентов по полу с опухолями кожи: женщины – 111 человек (57%); мужчины – 85 человек (43%). Распределение пациентов по локализациям с опухолями кожи: 157 человек – локализация на голове (лицо); 32 человека – туловище; 7 человек – конечности. Основное число пациентов с опухолями на лице, выбраны с учетом «неудобных» локализаций: верхнее веко, нижнее веко, спинка и скат носа, в целях достижения хорошего косметического эффекта. Распределение пациентов по стадиям с опухолями кожи: 1 стадия – 133 человека; 2 стадия – 56 человек; 3 стадия – 6 человек; 4 стадия – 1 человек. Распределение пациентов по типу верификации с опухолями кожи (100%): цитологическая – 185 человек; гистологическая – 11 человек. Все опухоли были верифицированы в 100% случаев. Распределение пациентов с

опухолями кожи по типу строения опухолей: базальноклеточный рак – 172 человека (88%); плоскоклеточный рак – 19 человек (10%); метатипический рак – 5 человека (2%).

Результаты: Как и во всех методиках при лечении опухолей кожи, при проведении ФДТ заложен процент рецидивов. При анализе пациентов за 3 календарных года в СККОД обратилось с рецидивами 5 человек (3%). Анализируя данные диаграммы процент рецидивов не превышает показатели при других методиках лечения опухолей кожи. В процессе лечения и регенерации было зафиксировано образование келоидных рубцов и атрофических рубцов в зонах лазерного воздействия, которые требовали коррекции. Все случаи с применением препарата Фотолон.

Выводы: Метод ФДТ развивается в нашем диспансере, приносит хорошие результаты лечения. Метод ФДТ вошёл в тройку специальных методов лечения при раке кожи: хирургическое лечение, близкофокусная рентгенотерапия, ФДТ. Он приобрёл свою нишу в стенах нашего учреждения.

РОЛЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ХОЛЕДОХА

Куртуков В.А., Цеймах А.Е., Шойхет Я.Н.
КГБУЗ «Городская больница №5, г. Барнаул»,
ФГБОУ ВО «Алтайский государственный
медицинский университет» Минздрав России

Цель. Оценить результаты применения ФДТ в комплексном лечении больных с раком холедоха, осложнённым механической желтухой.

Материалы и методы. С ноября 2017 года 12 пациентам проведено многокурсовая ФДТ в комплексе с рентген-операционными и эндоскопическими методами лечения. В качестве фотосенсибилизаторов применялись производные хлорина Е6 (Фотодитазин, Радахлорин). В качестве аппарата использовался «Лахта-Милон» с длиной волны 662 нм. Плотность энергии достигалась 220 Дж/см². Количество сеансов ФДТ у каждого больного 3-5 с интервалом 1-2 месяца. Всем больным в начале проводилась наружное дренирование желчных протоков методом ЧЧХС. Фотомодификация крови с последующей внутрипросветной ФДТ через 3 часа через наружный дренаж и на область БДС. В последующем холедох стентировался пластиковым стентом и второе поле облучения с БДС менялось на просвет билиарного стента.

Результаты. Осложнений не наблюдалось. У 50% больных восстановился пассаж желчи в дуоденум, уменьшился сброс желчи через ЧЧХС. В 100% пациенты отмечают появление хорошего аппетита и улучшение общего самочувствия. Трём пациентам эндоскопически установлены билиарные стенты. У 3

(25%) пациентов исчезли метастазы в печени. По УЗИ и МСКТ у 8 человек (66,6%) уменьшилось количество увеличенных регионарных лимфатических узлов.

Заключение. Применение фотодинамической терапии в сочетании с ЧЧХС у больных с раком холедоха позволяет восстановить естественный пассаж желчи, улучшить качество жизни.

СОЧЕТАНИЕ ОПЕРАЦИОННОЙ ЭНДОСКОПИИ И ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ (ФДТ) В ОНКОЛОГИИ

**Куртуков В.А., Шарак А.В., Цеймах А.Е.,
Шойхет Я.Н.**
КГБУЗ «Городская больница №5, г. Барнаул»,
ФГБОУ ВО «Алтайский государственный
медицинский университет» Минздрав России

Цель. Влияние фотодинамической терапии в сочетании с внутрисветовой эндоскопической хирургией на продолжительность и качество жизни больных с раком 3-4 стадии.

Материалы и методы. С 2013 года нами пролечено 38 больных с раком 3-4 стадии различной локализации: 12 пациентов с опухолью Клацкина, 20 – центральным с раком лёгкого, 4 – с раком желудка, 2 пациента с раком пищевода. ФДТ использовалась в сочетании с хирургическими методами лечения. Проводилась фотомодификация крови, удаление опухолевой ткани методом резекции или «аргоноплазменной коагуляции», больным с раком холедоха устанавливался наружный дренаж. В качестве фотосенсибилизаторов применялись производные хлорина Е6 (Фотодитазин, Радахлорин). В качестве аппарата использовался «Лахта-Милон» с длиной волны 662 нм. Плотность энергии достигалась 220 Дж/см². Количество сеансов ФДТ у каждого больного 3-5 с интервалом 1-2 месяца.

Результаты. У больных с центральным неоперабельным плоскоклеточным раком лёгкого позволило на длительное время восстановить просвет главных и частично долевого бронхов, продлить жизнь от 2 до 5 лет. В данной группе у одного пациента наблюдается осложнение в виде пролабирования стенки нижней трети пищевода в области бифуркации трахеи на месте распада опухоли. У 6 больных с опухолью Клацкина восстановился пассаж желчи в дуоденум, уменьшился сброс желчи через ЧЧХС. Пациентом с раком пищевода удаётся поддерживать просвет пищевода для самостоятельного питания.

Заключение. Многокурсовая фотодинамическая терапия в сочетании с внутрисветовой эндоскопической хирургией существенно влияет на продолжительность и качество жизни больных с раком 3-4 стадии различной локализации.



Levulon

Гель 12% 5-АЛК

Применение:

- в дерматологии
- при косметических дефектах кожи

ИНСТИТУТ БИОМЕДИЦИНСКОЙ ФАРМАЦЕВТИКИ

125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 14/1, стр. 1, помещение I

тел.: +7 (915) 487-87-72, e-mail: ibmph@mail.ru

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>

ЛЕЧЕНИЕ НЕОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ДИСПЛАЗИЙ ШЕЙКИ МАТКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Дуванский Р.А.¹, Странадко Е.Ф., Ковалев М.И.²,
Дуванский В.А.^{1,3}, Ковалева А.М.⁴

¹ФГБУ «ГНЦ ЛМ им. О.К. Скобелкина ФМБА России»,
Москва

²Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

³РУДН, Москва

⁴ГКБ им. Д.Д. Плетнева, Москва

Цель: изучить эффективность лечения неопухолевых заболеваний и дисплазией шейки матки методом фотодинамической терапии (ФДТ) с фотосенсибилизаторами (ФС) хлоринового ряда.

Материалы и методы: обследовано 115 женщин с неопухолевыми заболеваниями шейки матки: эктопия у – 63 пациенток, лейкоплакия у – 36, эндометриоз у – 9, плоская кондилома шейки матки у – 7. Основную группу составили 57 пациенток, которым проводили ФДТ. Группу сравнения – 58 пациенток, которым в лечении которых применяли диатермохирургический (ДХ) метод. ФДТ с ФС радахлорин в форме «Радагель» проводили аппаратом МИЛОН ЛАХТА в непрерывном режиме, длина волны 662 нм, мощность – 1 Вт, плотность – 80 – 250 Дж/см². Был проведен анализ результатов лечения 92 пациенток с дисплазией шейки матки различной степени тяжести, проводили диатермоэлектронизацию (ДЭК) – 21 больной (CIN II – 12, с CIN III – 9); радиолечение – 17 (CIN I – 11, CIN II – 6); ФДТ с применением ФС фотодитазин – 18 пациенткам (CIN I – 9, CIN II – 9); ФДТ с применением ФС радахлорин – 36 (10 – с CIN I, 16 – с CIN II, 10 – с CIN III); экстирпация матки была сделана 1 пациентке в возрасте 50 лет с дисплазией тяжелой степени (с интрацервикальным поражением).

Результаты: у пациенток с неопухолевыми заболеваниями шейки матки эффективность ДХ составила 72,4%, неполная эпителизация была отмечена у 16 (27,6%) пациенток, рецидив эктопии был отмечен у 12 (20,7%) пациенток. Эффективность ФДТ – 89,5%, частичная эпителизация была отмечена у 6 (10,5%) пациенток, рецидив заболевания был отмечен у 5 (8,8%) пациенток с эктопией, что вероятно было связано с инфицированием половых путей. При дисплазии шейки матки эффективность при использовании ДЭК – 95%, радиолечения – 94% и ФДТ с радахлорин – 94% и более низкий – при применении фотодинамической терапии с фотодитазин – 89%.

Выводы: ФДТ с ФС радахлорин эффективна в лечении больных с неопухолевыми заболеваниями шейки матки. У пациенток с дисплазией шей-

ки матки отмечали высокую частоту осложнений при ДЭК (9,5%), в 1,5 раза реже при радиолечении (5,9%), при ФДТ (2,8-5,6%) они представлены зудом кожных покровов, не требующих медикаментозного лечения.

ДИАГНОСТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ С ПОМОЩЬЮ ЭЛЕКТРОННОГО ПАРАМАГНИТНОГО РЕЗОНАНСА (ЭПР)

Ковалев М.И.¹, Ковалева А.М.^{1,4}, Ищенко А.И.¹,
Мурашко А.В.¹, Ванин А.Ф.², Сереженков В.А.²,
Ткачев Н.А.², Комиссарова Л.Х.³, Марнаутов Н.А.³,
Вознесенский В.И.⁴, Поминальная В.М.⁴

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
МЗ России (Сеченовский Университет) Москва,
Россия,

контактный e-mail: kovalev03z@mail.ru

²ФГБУ науки Институт химической физики
им. Н. Н. Семёнова РАН, Москва, Россия

³Институт Биохимической физики им. Н.М. Эмануэля
РАН, Москва, Россия

⁴Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва,
Москва, Россия

Цель. Повысить эффективность своевременной диагностики рака шейки матки с помощью использования электронного парамагнитного резонанса (ЭПР).

Материалы и методы. Исследование выполнено в ИХФ им. Н.Н. Семенова РАН. Исследовали спектральные характеристики образцов тканей ШМ с плоскоклеточным раком. В качестве контроля исследовали ткани интактной ШМ. Образцы биологических тканей ШМ были обследованы методом ЭПР спектроскопии. Образцы тканей помещали в цилиндрическую форму диаметром 4 мм и замораживали в жидком азоте. Сигналы ЭПР регистрировали при температуре жидкого азота (77 К = -196°C) и 20°C на спектрометре фирмы «Bruker» ECS-106 (ФРГ), имеющего резонатор TE-102, H=280 мТл, развертка поля 400 мТл, P-мощность СВЧ-источника – 10-20 мВт, усиление 10³-10⁵, амплитуда модуляции 0,5 мТл, τ=0,163 с, X-диапазон.

Выводы. 1. Метод электронного парамагнитного резонанса может быть использован для диагностики рака шейки матки при обработке биопсионного и операционного материала. 2. Для ткани плоскоклеточного рака шейки матки ширина спектра (Δ H) составляет 1800 Гс (g-фактор 2,86), 860 Гс (g-фактор 1,55), 730 Гс (g-фактор 2,08). Для интактной ткани ШМ характерен широкий спектр, выходящий за границы корректной оценки (Δ H > 2000 Гс).

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ ЗОНЫ АБДОМИНАЛЬНОЙ ЛИМФОДИССЕКЦИИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Кравцов В.Ю.^{1,2}, Пироженко Е.С.¹, Павелец К.В.^{2,3,4}, Протченков М.А.^{2,4}, Дрозд У.А.³

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

²Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Целью исследования является изучение цитологических проявлений воздействия фотодинамической терапией (ФДТ) на метастатические клетки лимфатических узлов.

Материалы и методы. За 90 минут до начала операции вводится фотосенсибилизатор Радахлорин внутривенно в дозах 1,0 – 1,2 мг/кг массы тела. Далее на этапе лимфодиссекции проводится сеанс фотодинамической терапии с облучением зоны предстоящей лимфодиссекции аппаратом «Фара-2» фирмы «Аткус» (длиной волны 662 нм). Нами было проведено исследование метастатических клеток в облученных и необлученных лимфоузлах у 15 пациентов с аденокарциномами и 19 пациентов с плоскоклеточными раками желудочно-кишечного тракта. Для цитологического исследования препараты окрашивали азур-эозином по Романовскому и микроскопировали под иммерсией (1000х) в проходящем свете.

Результаты. При микроскопировании обнаружен резкий контраст по частоте встречаемости «голых ядер» (ГЯ) злокачественных метастатических клеток между облученными и необлученными половинами лимфоузлов плоскоклеточных и железистых раков. «Голые ядра» имели четкий ровный контур, характер окрашивания и структуру хроматина точно такие же, как и у интактных клеток с цитоплазмой и мембраной. Таким образом, что воздействие фотодинамической терапии значительно повышает количество «голых ядер» в облученных лимфатических узлах ($p < 0,0001$, U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни).

Заключение. Сеансы интраоперационной фотодинамической терапии, проводимые у пациентов со злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта, вызывают эффект «под лучом»,

проявляющийся в индукции «голых ядер» метастатических клеток лимфатических узлов зоны абдоминальной лимфодиссекции.

ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ

Распереза Д.В., Творогов Д.А., Акимов В.П., Накатис Я.А., Крикунов Д.Ю.

ФГБУЗ КБ № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрав России, Санкт-Петербург. Кафедра хирургии им. Н.Д. Монастырского, Россия

Цель: данной работы было оценить возможности применения ФДТ при лечении рака ВЖП.

Материалы и методы. Рак внепеченочных желчных протоков (ВЖП) составляет 1-3% от общего количества всех диагностируемых раков. Одним из наиболее тяжелых осложнений, которого является механическая желтуха, на ликвидацию которой направлены основные усилия хирургов. Топографическая близость к сосудам, инфильтративный рост опухоли, и малосимптомное течение заболевания приводят к тому, что подавляющее число больных становятся неоперабельными к моменту верификации патологии. Однако всем больным, независимо от стадии заболевания, производят паллиативные вмешательства, основной целью которых является устранение непроходимости желчных протоков. Специфическое противоопухолевое лечение малоэффективно, что вынуждает искать альтернативные способы борьбы со злокачественными опухолями ВЖП. Одним из возможных путей решения данной проблемы является применение фотодинамической терапии (ФДТ), которая успешно внедряется в различных областях современной клинической медицины. Для ФДТ применяли фотосенсибилизатор хлоринового ряда – фотодитазин. Препарат применяли из расчета 1 мг/кг массы тела, растворяли в 200 мл 0,9% NaCl и вводили в/в капельно в течение 30 мин. Через 1,5–2 ч после введения фотосенсибилизатора проводили сеанс ФДТ, с помощью лазерного аппарата, генерирующего излучение с длиной волны 662 нм. мощностью излучения 0.8 Вт. Последовательное облучение опухоли путем медленного низведения световода под рентгенконтролем.

Результаты: Описанная методика проведения ФДТ была применена у 5 пациентов, пролеченных в ФГБУЗ КБ № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России. Операции проводились после предоперационной подготовки и обследования. Результаты биопсии: низкодифференцированный рак. Выполнялась внутрипротоковая фотодинамическая терапия под рентгенкон-

тролем. Послеоперационных осложнений не было. Во всех случаях отмечен регресс опухоли. Больные прослежены в сроки от 1 до 24 месяцев.

Выводы: Использование ФДТ у больных с раком ВЖП перспективно, хотя небольшое число пациентов и короткие сроки послеоперационного наблюдения пока не позволяют делать окончательные выводы об эффективности применения ФДТ у этой категории пациентов.

ПРЕИМУЩЕСТВА И ПРОБЛЕМЫ СВЕТОДИОДНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ (ФДТ) С ЛОКАЛЬНОЙ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАЦИЕЙ ПРИ КОРРЕКЦИИ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ

Никонов С.Д.^{1,2}, Пасман Н.М.¹, Бредихин Д.А.^{1,2}, Милашевич С.Ю.²

¹Новосибирский государственный университет (НГУ)

²АНО МНК «Сибирский центр лазерной медицины» г. Новосибирск

Цель. На основании обобщения данных научной литературы и руководств по ФДТ в дерматокосметологии, а также собственных результатов, представить преимущества и проблемы светодиодной ФДТ.

Материалы и методы. Анализ 115 научных статей и руководств по ФДТ из открытых баз данных Интернета (MEDLINE®, eLIBRARY.ru). Источники света для ФДТ: светодиодные генераторы Латус Маска, Латус Фара, полупроводниковые лазеры Лахта Милон, Аткус. Гелевые формы хлоринсодержащих фотосенсибилизаторов: Радагель, Фотодитазин гель, Ревиксан, Хлодерм. ФДТ применена для коррекции увядающей кожи лица у 98 пациенток с различными фототипами в возрасте 46 – 80 лет. Локальную фотосенсибилизацию осуществляли аппликацией препарата из расчета 1г на 400-500 см² поверхности кожи при I и II фототипах и на 250-300 см² поверхности при III фототипе. Световая обработка осуществлялась дистантно с генерацией непрерывного излучения $\lambda = 650-675$ нм при плотности мощности 60-70 мВт/см² для пациентов моложе 70 лет и 50 мВт/см² в более пожилом возрасте. Выполняли по 4 процедуры ФДТ с интервалом 2 недели. Динамику ревитализации оценивали по шкале GAIS и фотодокументированию.

Результаты. Отличные и хорошие результаты фотокоррекции кожи лица составили 90,8%. Осложнений ФДТ не было. Плотность энергии в световом пятне от светодиодных матриц неравномерно убывает от центра к периферии и точно рассчитать плотность поглощенной дозы энергии невозможно ввиду разницы расстояний от плоскости светодиодной матрицы до различных анатомических образований на

лице. Оптимальная усредненная плотность дозы света составила 45 Дж/см². Превышение дозы у лиц старше 70 лет сопряжено с возрастанием артериального давления на 20-30 мм рт ст.

Выводы. Зарегистрированные феномены снижения гликемии и гиперхолестеринемии, психоэмоционального подъема, деликатного липолиза обусловлены фотобиологическими эффектами света в красном диапазоне.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Павелец К.В., Протченков М.А., Кравцов В.Ю., Лацко Е.Ф., Русанов Д.С., Павелец М.К., Костина Ю.Д., Дрозд У.А., Карпова Р.А.

СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» Санкт-Петербург, Россия.

Кафедра факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова ГБОУ ВО СПбГПМУ.

Цель. Оценить показатели выживаемости после хирургического лечения больных раком желудка с применением интраоперационной фотодинамической терапии с таковыми без использования ФДТ.

Материалы и методы. Представлен опыт радикального хирургического лечения 95 больных с верифицированным раком желудка в период с 2010 по 2016 гг. Больные были разделены на две группы: основную – 45 (47,3%) пациентов, которым проведена интраоперационная ФДТ с облучением зоны лимфодиссекции, и контрольную, 50 (52,7%) пациентов которым ФДТ не выполнялось. В качестве фотосенсибилизатора использовался «Радахлорин за 180 мин до сеанса облучения. Облучение проводилось с помощью аппарата «Фара-2», суммарная мощность 250 Дж/см², экспозиция 20 мин., длина волны 662 Нм. Средний возраст больных основной группы составил 62,5±1,32 года. В 15 (33%) наблюдениях опухоль локализовалась в выходном отделе желудка. При оценке глубины инвазии опухоли в стенку желудка в основной группе у 25 (56%) отмечено поражение Т4. По количеству метастатически пораженных лимфатических узлов у 19 пациентов мтс в лимфоузлы не выявлены (N0). Средний возраст больных контрольной группы составил 66,3±0,84 года. В контрольной группе имело место поражение тела желудка у 20 (40%) пациентов. По глубине инвазии опухолевого процесса в стенку желудка степени Т4 выявлена у 34 (68%). По степени регионарного метастазирования у 13 пациентов мтс в лимфоузлы не выявлены (N0). По патогистологическому варианту у пациентов обеих

групп преимущественным была низкодифференцированная аденокарцинома – у 24 (53,3%) и 22 (44%) случаев, соответственно.

Результаты. При сравнении отдаленных результатов лечения: 6 месячная выживаемость в основной группе составила 80% по сравнению с 64% в контрольной группе; одногодичная 73,3% по сравнению с 50%. Медиана общей выживаемости пациентов основной группы составила 22 месяца, а в контрольной группе – 12 месяцев.

Вывод. Фотодинамическая терапия улучшает отдаленные результаты комбинированного лечения рака желудка, а также является эффективным и безопасным методом воздействия на опухолевую ткань.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ НА ТЕРРИТОРИИ КУРСКОЙ ОБЛАСТИ

Сергеева С. Л.¹, Афанасьев М.С.², Гришачева Т. Г.³, Святченко К.С.¹

¹Медицинский центр «Живица», Курск, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Оценить эффективность фотодинамической терапии в лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки и возможность внедрения данного метода лечения на территории Курской области.

Материалы и методы. За период с 2017 по 2018 гг на базе медицинского центра «Живица» проведено обследование и лечение методом ФДТ 12 пациенткам с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки в возрасте от 25 до 53 лет, средний возраст $36,6 \pm 7,74$ года. Перед планируемой операцией все женщины обследованы методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВПЧ-ВКР) с типированием и определением вирусной нагрузки, наряду с этим выполнялась кольпоскопия, забор материала на цитологическое и гистологическое исследование для верификации диагноза. Фотосенсибилизатор Фотодитазин (Вета-Гранд, Россия) в дозе 1-1,5 мг/кг вводили за 2 часа до начала облучения. Процедуру облучения проводили на лазерном аппарате Алод-01 (Алком медика, Россия). ФДТ выполнялась в 2 этапа: 1 этап – обработка цервикального канала с помощью цилиндрического диффузора (400 Дж/см^2), 2 этап – обработка эктоцервикса с использованием микролинзы полипозиционной методикой облучения (400 Дж/см^2 в каждом

поле). Контрольный осмотр пациенток проводился через 2-3 месяца после ФДТ.

Результаты. Все пациентки являлись носителями ВПЧ-ВКР со следующим распределением типов: у 11 (91,67%) пациенток выявлен 16 тип, у 3 из них в сочетании с 33, 18 и 52 типом, у 1 (8,33%) – 35 тип ВПЧ. Методом ФДТ пролечено 1 (8,33%) женщина с цервикальной интраэпителиальной дисплазией (CIN) I ст., 8 (66,67%) пациенток с CIN II, 3 (25%) – CIN III, в том числе 6 (50%) пациенток после рецидива ВПЧ-ассоциированного заболевания шейки матки после деструктивных методов лечения и противовирусной терапии в анамнезе. Контрольный осмотр проведен 11 пациенткам. Полная эрадикация вируса наблюдалась у 9 (81,82%) пациенток, у 2 (18,18%) обнаружен ВПЧ-ВКР, но с меньшей вирусной нагрузкой. Цитологическое исследование показало NILM (без интраэпителиальных поражений) у 10 (90,91%) пациенток, 1 (9,09%) пациентке связи с неполной регрессией заболевания был рекомендован 2 этап ФДТ. Осложнения в послеоперационном периоде не отмечались.

Выводы. ФДТ является органосохраняющим методом лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, что является преимуществом по сравнению с эксцизионными методами у женщин с репродуктивными планами, обладает выраженным противовирусным эффектом, обеспечивает профилактику рецидивов цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Внедрение данного метода лечения патологии шейки матки в Курской области позволит повысить эффективность лечения пациенток с данной патологией.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК С ТЯЖЕЛОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ С МЕСТНОЙ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАЦИЕЙ

Аракелов С.Э.¹, Доброхотова Ю.Э.², Словоходов Е.К.¹, Оруджова К.Ф.¹

¹Городская клиническая больница № 40, Москва

²Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. И.Н. Пирогова

Цель. Целью настоящего исследования стало изучение эффективности фотодинамической терапии у пациенток с тяжелой дисплазией шейки матки с применением местного фотосенсибилизатора.

Материалы исследования. На базе кабинета фотодинамической терапии городской клинической больницы № 40 в период с 2016-2017 гг. было пролечено 120 пациенток с диагнозом тяжелая дисплазия шейки матки. Ранее данный диагноз был установлен по данным цитологического заключения, на основании которого всем пациенткам была приведена ко-

низация шейки матки, отдельное диагностическое выскабливание.

По результатам гистологического заключения у пациенток была морфологически верифицирована тяжелая дисплазия шейки матки.

В дальнейшем, через 2 месяца пациенткам было проведено 3 сеанса фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизатора раствором «Аласенс» 20% (местное нанесение препарата на эпителий влажной порции шейки матки с экспозицией в 4 часа) и лазерной терапевтической установки для фотодинамической терапии «Биоспек» с длинной волны 630 нм. При спектрометрии отмечает флуоресцентная контрастность слизистой влажной порции и шейки матки в соотношении 1:4. Сеанс фотодинамической терапии проводился отдельным облучением цервикального канала цилиндрическим диффузором и облучение влажной порции шейки матки торцевым световодом. Плотность мощность 150 мВт/см², плотность энергии 150 Дж/см².

Кратность сеансов – 3 сеанса ежедневно.

Результаты. Спустя три месяца от проведенных сеансов фотодинамической терапии все пациентки прошли цитологический контроль. Из 120 пациенток у 92 (76,6%) результат контрольного цитологического исследования был представлен в виде NSIL (нормальная цитологическая картина, цитограмма без особенностей).

У остальных 28 пациенток (средний возраст которых составил 37 лет) был патологический результат мазка на онкоцитологию, в связи с чем в качестве углубленного метода диагностики было проведено отдельное диагностическое выскабливание и биопсия шейки матки.

По результатам морфологического заключения у 13 пациенток (10,8%) был отмечен полный регресс дисплазии (гистологическое заключение: без признаков атипии в полученном материале) таким образом общая эффективность составила 87,4%, у 12 (10%) пациенток была отмечена положительная динамика в виде снижения тяжести дисплазии до CIN I (6%) и CIN II (6%). И только у 3 пациенток (2,5%) была отмечена стабилизация процесса в виде CIN III по данным результатов морфологического заключения.

Выводы: На основе представленных материалов и полученного опыта ведения пациенток с данной нозологией, мы можем рекомендовать фотодинамическую терапию с использованием местного нанесения фотосенсибилизатора, как второй этап органосохраняющего лечения (после проведенной ранее конизации шейки матки и отдельного диагностического выскабливания) для молодых пациенток, желающих реализовать свою репродуктивную функцию. Представленная нами методика в виде кратности сеансов и способа доставки ФС с учетом полученных результатов говорит о своей достаточной эффективности.

ФОТОДИНАМИЧЕСКИЙ ФРАКЦИОННЫЙ ЛАЗЕРНЫЙ ФОТОТЕРМОЛИЗ (ФЛФ) ПОСРЕДСТВОМ ТРАНСКУТАННОЙ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАЦИИ

Никонов С.Д.¹, Майоров А.П.², Казаков О.В.², Бредихин Д.А.¹

¹Новосибирский государственный университет (НГУ)

²Институт лазерной физики СО РАН, г. Новосибирск

Цель. Оценить эффективность процедур ФЛФ при локальной фотосенсибилизации хлоринсодержащими гелями.

Материалы и методы. В ряду наиболее значимых прикладных достижений современной косметологии стоят разработки трансдермального транспорта лекарств, фракционный лазерный фототермолиз (ФЛФ) и фотодинамическая терапия (ФДТ) проблемной и увядающей кожи. Популярность в лечении фотостарения приобретает неаблятивный ФЛФ, создающий на коже множество микротермальных зон (МТЗ) фотокоагуляции глубиной 0,1 мм. В ответ на ФЛФ активизируется коллагеногенез с исходом в омоложение кожи. ФДТ стареющей кожи вызывает управляемую фотодеструкцию в роговом слое и эпидермисе, активирует коллагеногенез. ФДТ неинвазивна, но не обладает потенциалом глубокого ремоделирования дермального слоя, свойственного ФЛФ. Представляется перспективным уменьшить инвазивность и риски осложнений ФЛФ, но сохранить фоторемоделирование в глубине дермального слоя посредством объединения методик поверхностного ФЛФ, формирующего эпидермальные МТЗ, и ФДТ с направленной фотосенсибилизацией дермального слоя кожи через МТЗ Женщины-добровольцы в возрасте 50-65 лет (n=10) с типичными проявлениями фотостарения кожи лица. Подготовку к фотосенсибилизации осуществляли посредством сканирующего ФЛФ охлажденной кожи лица энергией лазера ИРЭ-Полус (λ = 1550 нм) мощностью 4 Вт в импульсном режиме (τ=10мс ÷100мс) через световод с фокусатором, нанося термоаппликации с плотностью 16 МТЗ/см² при плотности энергии в импульсе 0,250 Дж/мм². Последующая аппликационная фотосенсибилизация Радагелем 0,5% – 1гр (ООО «Радафарма») продолжалась 20 мин. Затем производили ФДТ сканирующим облучением кожи энергией лазера Латус (λ= 662нм) мощностью 2Вт в импульсном режиме (τ=10мс ÷100мс) через световод с фокусатором с площадью светового пятна 1,2мм². Динамику ревитализации оценивали по Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS) и фотодокументированию трижды за 6 мес.

Результаты. Однократный ФЛФ подтвердил преимущества при фотоомоложении тонкой, сухой,

морщинистой кожи с многомесячным улучшением эластичности кожи.

Выводы. Впервые апробирован способ ФФЛФ, доказавший безопасность, малую инвазивность, эффективность и доступность для применения в дерматокосметологии.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ПОЛОСТИ НОСА И ПРИДАТОЧНЫХ ПАЗУХ

Штин В.И.¹, Васильев Р.В.^{1,2}, Новиков В.А.¹,
Меньшиков К.Ю.¹, Чойнзонов Е.Л.^{1,2},
Черемисина О.В.

¹Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук

²ФГБОУ ВО «Томский государственный университет
систем управления и радиоэлектроники»

Цель. Повысить эффективность лечения и реабилитации больных опухолями полости носа и придаточных пазух с использованием фотодинамической терапии.

Материалы и методы. В лечение вошли 36 пациентов с опухолями полости носа и придаточных пазух T₂₋₄N₀₋₃M₀, которым проводился предоперационный курс дистанционной гамма-терапии на установке «Рокус-М». Через 3–5 дней выполнялось хирургическое вмешательство в объеме комбинированной электрорезекции верхней челюсти с флуоресцентной диагностикой радикальности операции и фотодинамической терапией. С этой целью использовался фотосенсибилизатор «Фотодитазин». Интраоперационная фотодинамическая терапия выполнялась с применением полупроводникового лазера красного диапазона излучения «АЛОД-01», длина волны излучения – 662 нм, выходная мощность излучения на торце кварцевого моноволокна от 0,1 до 2 Вт. Доза излучения – от 150 до 350 Дж/см².

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

Выводы. Таким образом комплексный подход к лечению пациентов с местно распространенными опухолями полости носа и придаточных пазух, с использованием фотодинамической терапии, позволяет повысить непосредственные и отдаленные результаты лечения. А также добиться удовлетворительных

результатов реабилитации, и дает возможность снизить отрицательное влияние на психическое состояние и качество жизни пациентов тяжелого оперативного вмешательства в целом.

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ ОПУХОЛИ КЛАТСКАИНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВНУТРИПРОТОВОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И РЕГИОНАРНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Полысало В.Н., Гапбаров А.Ч., Полехин А.С.,
Гранов Д.А.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и
хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова»
Министерства Здравоохранения Российской
Федерации Санкт-Петербург

Цель. Оценить результаты лечения пациентов с нерезектабельной опухолью Клатскина с применением ФДТ и РХТ.

Материалы и методы. В РНЦРХТ с сентября 2013 г по март 2018 г пролечен 31 пациент с опухолью Клатскина. Средний возраст составил 60±3 года. У 28 пациентов (90%) опухоль внепеченочных желчных протоков была диагностирована в III и IV стадиях (TNM Классификация, 7-е издание). По расположению и распространенности поражения желчных протоков (классификация Bismuth-Corlett) опухоли подразделялись на следующие варианты: II тип – 3 пациента, III (a, b) тип – 11, IV тип – 17. Всего выполнено 176 сеансов ФДТ и 142 цикла РХТ. Двум пациентам лечение выполнялось по поводу рецидива опухоли после резекции внепеченочных желчных протоков и печени, проявившегося механической желтухой. В четырех случаях проводилась только внутрипротоковая ФДТ (34 сеанса) в связи с длительным холестазом и рецидивирующим холангитом. Радикальные оперативные вмешательства не проводились в связи с тяжестью соматического состояния больных или опухолевой инвазией магистральных сосудов ворот печени, установленной по данным прямой висцеральной ангиографии. Морфологическая верификация опухолей осуществлялась путем выполнения внутрипротоковой биопсии новообразований эндоскопическими щипцами, заведенными до уровня обструкции под рентгеноскопическим контролем.

Результаты. При проведении регионарной химиотерапии побочные действия были обусловлены неравномерностью перфузии и распределения препарата, спазмом артерий и выражались в появлении тошноты и рвоты в 2 случаях (6%), различной интенсивности абдоминальных болей в течение первых трех суток в 8 случаях (24%), купирующихся введени-

ем антиэметиков, анальгетиков, спазмолитиков. При внутривенной ФДТ у 1 пациента (3%), ввиду нарушения светового режима, отмечалась длительная кожная фототоксичность, по типу витилиго.

Умерли в сроки от 8 до 42 мес 22 (70.9%) пациента. Одна пациентка прожила 42 мес от момента выявления механической желтухи и проведенной explorативной лапаротомии. Живы в сроки от 5 до 29 мес 9 (29.0%) больных. Одному пациенту в связи с полным ответом на комбинированное лечение, после ранее выполненных двух explorативных лапаротомий по поводу опухоли Клатскина (Bis IV) спустя 13 мес проводимого комбинированного лечения, с использованием ФДТ и РХТ, была выполнена ортотопическая трансплантация печени от трупного донора. Спустя 13 мес после проведенной операции признаков прогрессирования основного заболевания отмечено не было. Медиана выживаемости составила 21 мес, средняя продолжительность жизни 15.4 ± 0.8 мес. Однолетняя выживаемость – 74%, двухлетняя – 22%, трехлетняя – 4%. Выживаемость пациентов (по Kaplan-Meier) 18 мес.

Выводы. Комбинация методов локорегионарного лечения нерезектабельных опухолей Клатскина с применением внутривенной ФДТ и РХТ улучшает прогноз заболевания и качество жизни пациентов, а также увеличивает медиану выживаемости, среднюю продолжительность жизни. Внутривенная ФДТ может являться единственным безопасным методом противоопухолевого воздействия при выраженной сопутствующей патологии или наличии осложнений основного заболевания (холестаз, холангит, дисфункция печени).

ФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА И ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРАМИ ХЛОРИНОВОГО РЯДА

**Ярославцева-Исаева Е.В., Каплан М.А.,
Капинус В.Н., Спиченкова И.С.**
МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Цель. оценить эффективность фотодинамической терапии (ФДТ) больных саркомами мягких тканей с T1a-T2aN0M0.

Материалы и методы. Почти все злокачественные опухоли мягких тканей относятся к саркомам. Это большая группа новообразований разнообразного генеза. Саркомы мягких тканей составляют по данным различных авторов 0,5-4% всех злокачественных опухолей человека и до настоящего времени остаются одним из наименее изученных разделов кли-

нической онкологии. Ежегодно регистрируется около 10 000 новых случаев, что составляет 1% от всех злокачественных новообразований. С 2000 по 2017г проведены курсы ФДТ 13 больными саркомами мягких тканей с T1a-T2aN0M0 (среди них 5 больных с Саркомой Капоши (3 – н/конечности, 1- головка полового члена, 1-ушные раковины), 3 пациента с взрывающейся дерматофибросаркомой волосистой части головы продолженный рост после хирургического лечения, 2 пациента с злокачественной фиброзной гистиоцитомой, 1 больной с ангиосаркомой волосистой части головы, 2 пациента с опухолью из оболочек периферических нервов (1-левая щека, 1-с/3 правого бедра продолженный рост после хирургического лечения. У всех больных диагноз верифицирован при гистологическом исследовании. Использовали ФС «Фотолон» в дозе 1,1-1.5 мг/кг, «Фотодитазин» 0.6-0.8 мг/кг. Всем пациентам проводилась флюоресцентная диагностика: спектроскопия и визуализация. Выявлен высокий средний индекс контрастности опухоль/ здоровая ткань от 4/1 до 8/1. Облучение проводили дистанционно, у 2 больных контактно, 2 больных интерстициально на лазерных аппаратах «Латус», «Аткус» (662нм), количество курсов 1-4, доза лазерного облучения от 200-600 Дж/см².

Результаты. Непосредственно после лечения у всех больных наблюдали признаки геморрагического некроза, через 1-2 недели формировался струп. Через 3 месяца в 76,9% (n=10) случаев получена полная регрессия, в 23,1% (n=3) – частичная регрессия. У пациентов с частичной регрессией проводились повторные курсы ФДТ. На отдаленных сроках выявлены рецидивы у 2 больных с саркомой Капоши (новые очаги), им проведены повторные курсы. Отдаленные и регионарные метастазы не выявлены.

Выводы. больными злокачественными новообразованиями мягких тканей с T1a-T2aN0M0 возможно проведение фотодинамической терапии с ФС производными хлорина в качестве альтернативы хирургическому лечению.

ВОЗМОЖНОСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ КАК ВАРИАНТА ОРГАНСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ГОЛОВКИ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА

**Капинус В.Н., Каплан М.А., Клименко А.А.,
Карякин О.Б., Иванов С.А., Каприн А.Д.**
МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», Обнинск, Россия

Цель. Оценка эффективности ФДТ у больных раком полового члена.

Материалы и методы. Рак полового члена – одна из редких онкологических патологий. В 2016 году в

России было зарегистрировано только 589 новых случаев.

В связи с интимностью данной зоны поражения и большой значимостью этого органа для психического состояния пациента желательнее разработать и внедрять в клиническую практику органосохраняющие методы, позволяющие минимизировать влияние на качество жизни больного без ущерба онкологического результата.

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба ФДТ была проведена 5 большим плоскоклеточным раком головки полового члена в возрасте от 33 до 66 лет. Все новообразования имели морфологическую верификацию, по распространенности опухоли соответствовали символу T_{1a} N0M0. Для уточнения распространенности процесса были выполнены стандартные обследования, включающие УЗИ, СКТ грудной и брюшной полостей, МРТ малого таза, данных за наличие регионарных и отдаленных метастазов получено не было. Проведена ПЦР диагностика папилломавирусной инфекции: ДНК ВПЧ (6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58, 59, 68 типы) не обнаружено. Для проведения ФДТ предварительно вводилась инъекционная форма ФС фотолон в дозе 1,0-1,2 мг/кг в 100 мл 0,9%-го хлорида натрия.

Лазерное облучение опухоли проводили через 3 часа после введения ФС светом с длиной волны 662 нм на лазерном аппарате «Латус-2» с плотностью мощности 0,31-0,41 мВт/см² по полипозиционной методике, плотность световой энергии составила 200-300 Дж/см², количество полей облучения – 3-5. Для купирования болевого синдрома во время лечения всем пациентам была сделана спинальная анестезия. Для предотвращения задержки мочи из-за отека в зоне лечения вводили мочевого катетер на 1-2 сут.

Результаты. Полная регрессия опухолевых очагов была зарегистрирована у 4 больных (80,0%), частичная регрессия – у 1 пациента, которому через 2 месяца был повторно проведен сеанс ФДТ с эффектом. После ФДТ отторжение некротических струпов и эпителизация первичным натяжением происходили на сроках наблюдения 6 – 12 недель в амбулаторных условиях без осложнений в виде патологической кровоточивости, инфицирования, нарушения мочеиспускания. Особо необходимо отметить удовлетворительные косметические результаты лечения (полное сохранение анатомических структур полового члена) и отсутствие эриктильных дисфункций после проведенного лечения. На сроках наблюдения от 3 до 12 месяцев у всех пациентов местных и регионарных рецидивов не отмечено.

Выводы. ФДТ может быть использована как эффективный органосохраняющий способ лечения начальных стадий рака полового члена с удовлетворительными онкологическими результатами без ухудшения качества жизни пациента.

Органосохраняющее лечение, бесспорно, позволяет добиться лучшего качества жизни, чем ампута-

ция полового члена, и может быть выполнено при отсутствии противопоказаний к его использованию.

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДИКИ ФЛЮОРОСКОПИИ

Гвоздев П.Б.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области, Свердловский областной онкологический диспансер, г. Екатеринбург

Цель. Применительно к группе злокачественных глиом этот фактор играет решающую роль в прогнозе. Особенность метаболизма экзогенного фотосенсибилизатора 5-АЛК, вызывающая повышенное накопление фотоактивного протопорфирина IX именно в ткани глиальной опухоли, даёт возможность интраоперационно четко дифференцировать эту опухолевую ткань от нормальной ткани мозга, реализуя методику метаболической навигации.

Материалы и методы. С 2013 года наша клиника имеет опыт использования флюороскопической методики для проведения более чем 200 оперативных вмешательств по поводу опухолей головного и спинного мозга. Проведён анализ эффективности хирургического лечения глиом с флюороскопией за период с 1 января по 31 декабря 2014 года на базе ГБУЗ СО СООД (1 и 2 нейрохирургические отделения). За обозначенный период прооперировано 126 пациентов. 76 удалений было выполнено с флюороскопией (5-АЛК), 50 операций проведено только при белосветовой микроскопии. Преобладали пациенты со злокачественными глиомами (Grade III-IV) 88(70%), преимущественно с глиобластомами 73 (58%), и пациенты с лобной локализацией процесса. Правостороннее поражение встречалось в 48 случаях (38%), левостороннее – в 69 (55%), поражение обоих полушарий в 9 наблюдениях (7%). В исследовании был использован гидрхлорид 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) «Аласенс», который пациенты принимали внутрь в виде раствора за 4-5 часов до начала операции. В режиме флюороскопии микроскопа (длина волны света 400нм) оценивались наличие и интенсивность видимой флюоресценции в процессе удаления. Манипуляции проводились в режиме белосветовой микроскопии с периодическим переключением в режим флюороскопии для идентификации границ опухоли и оценки полноты ее удаления.

Результаты. При изучении материала было обнаружено, что эффект флюоресценции был получен у 63(83%) из 76 пациентов с глиальными опухолями. Спектр флюоресцентного свечения располагался в

интервале от бледно-розового до красно-рубиново-го. Наибольший процент флюоресценции приходился на группу высокосортных глиом (Grade III -IV). В группе низкосортных глиом (Grade I -II) эффект флюоресценции присутствовал лишь в 11 случаях (52%). Неоднородное свечение обнаружено в группе глиом с некрозами (глиобластомы) у 13 пациентов (23%). В группе глиобластом интенсивное рубиново-красное свечение было представлено наибольшим показателем – 60% (33 наблюдения). Таким образом, выявлена прямая зависимость между интенсивностью накопления контраста при МРТ-исследовании и интенсивностью флюоресценции. Подобная прямая зависимость обнаружена и с эффектом неоднородности накопления контраста и неоднородностью флюоресценции в пределах опухоли по спектру. Яркость же свечения зависела от глубины операционного канала и от яркости света в операционной. Этот факт позволял более качественно и легко пользоваться методикой в условиях приглушения общего освещения. Полнота удаления оценивалась по результатам МРТ- исследования с контрастированием, проводимого в первые 2 суток после операции. Тотальное удаление в группе флюороскопии (95% объёма и более) достигнуто у 57% (HGG у 64%), субтотальное (75-94%) – 25% (HGG 16%) по сравнению с пациентами, оперированными при белосветовой микроскопии 40% (HGG 36%) и 46% (HGG 48%) соответственно.

Выводы. Анализ результатов комбинированного лечения глиом у пациентов, прооперированных в клинике за 2014 год с флюороскопией и без, показал, что медиана выживаемости и показатель безрецидивного периода в группе флюороскопической хирургии выше, чем в группе белосветовой микроскопии. Количество пациентов с улучшением общего состояния по шкале Карновского в послеоперационном периоде в группе с 5-АЛК выше, а количество неврологических осложнений ниже, чем в группе с белосветовым удалением опухолей.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РЕЦИДИВНОМ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ КОЖИ ЛИЦА

Творогов Д.А., Акимов В.П., Дваладзе Л.Г., Крикунов Д.Ю., Добрун М.В.
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрав России, Санкт-Петербург. Кафедра хирургии им. Н.Д. Монастырского, Россия

Цель. Целью являлось изучение эффективности ФДТ при рецидивном БКРК лица.

Материалы и методы. Среди немеланомных злокачественных кожных новообразований наиболее распространенным является базально-клеточ-

ный рак кожи (БКРК), составляющий от 45 до 90% от общего числа всех заболеваний раком кожи. Заболеваемость в РФ любым видом немеланомной эпителиальной опухоли на 100 тыс. составляет около 43 человек и занимает первое место в структуре всей онкологической заболеваемости при этом ежегодный прирост составляет 5-6%. БКРК представляет собой медленно растущее злокачественное образование, которое обладает деструктивным ростом и склонное к многократному местному рецидиву. По данным литературы, БКРК чаще локализован в зонах лица, анатомо-топографически и косметически неудобных для хирургического лечения, являющегося одним из основных методов лечения. Поэтому целесообразны поиски более эффективных методов лечения. Одним из которых считается фотодинамическая терапия (ФДТ). В исследование было включено 10 больных с рецидивным базально-клеточным раком кожи лица, которым были выполнены 1-2 курса ФДТ. Средний возраст больных – 61±2,5 лет. Мужчин – 10 пациентов; женщин – 9. Для ФДТ применяли фотосенсибилизатор хлоринового ряда – радахлорин. Препарат применяли из расчета 1-1.2 мг/кг массы тела, растворяли в 200 мл 0,9% NaCl и вводили в/в капельно в течение 30 мин. Затем, через 3 ч после введения радахлорина выполняли сеанс ФДТ с помощью лазерного аппарата, генерирующего излучение с длиной волны 662 нм.

Результаты. В условиях ФГБУЗ КБ № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России на лечении находились 19 пациентов с рецидивным БКРК лица. Все случаи БКРК были подтверждены при гистологическом и цитологическом исследовании. Непосредственная эффективность ФДТ при сроках наблюдения до 24 месяцев составила 89,5%.

Выводы. ФДТ является перспективным и эффективным методом лечения базально-клеточного рака кожи лица и позволяет проводить органосохраняющее лечение в полном объеме с хорошими отдаленными результатами.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАМАНОВСКОЙ СПЕКТРОСКОПИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Ковалев М.И.¹, Ковалева А.М.¹, Ищенко А.И.¹, Олейников В.А.², Чистяков А.А.², Алексеев Ю.В.³, Поминальная В.М.⁴, Вознесенский В.И.⁴

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ России (Сеченовский Университет) Москва, Россия, e-mail: kovalev03z@mail.ru

² ИБХ им. М.М. Шемакина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия

³ ФГБУ «ГНЦ Лазерной медицины ФМБА России», Москва, Россия

⁴Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва, Москва, Россия

Цель. Повысить эффективность диагностики рака шейки матки (РШМ) с помощью использования Рамановской спектроскопии.

Материалы и методы. Работа выполнена в Институте биоорганической химии им. академиком М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН на уникальной научной установке «Система зондово-оптической 3D корреляционной микроскопии». Для возбуждения использовали аргоновый лазер с длиной волны 488 нм, мощность излучения 50 мВт. Исследовали спектральные характеристики тканей шейки матки (ШМ) с верифицированным путем гистологического исследования плоскоклеточным раком. В качестве контроля исследовали ткани интактной ШМ.

Результаты. Выявлены различия в спектральных характеристиках между патологически измененными тканями ШМ в сравнении с тканями без патологических изменений. По мере увеличения длины волны наведенного излучения интенсивность флуоресценции ткани ШМ с плоскоклеточным раком увеличивалась. Интенсивность флуоресценции в ткани ШМ с плоскоклеточным раком была выше, чем в ткани интактной ШМ. Разница в интенсивности флуоресценции составляла от 37 до 151% и составляла в среднем 129%.

Выводы.

1. Метод Рамановской спектроскопии может быть использован для диагностики рака шейки матки при обработке биопсионного и операционного материала.

2. Интенсивность флуоресценции в тканях ШМ с плоскоклеточным раком превышает интенсивность флуоресценции в интактных тканях шейки матки без патологических изменений в 1,4-2,5 раза.

ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ ОБЪЕКТИВНЫХ ОТВЕТОВ ПРИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ВНУТРИКОЖНЫХ МЕТАСТАЗОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Бриш Н.А., Гельфонд М.Л., Ткаченко Е.В., Кондратьев С.В.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России

Цель работы. Целью данной научной работы явилось сравнение эффективности ФДТ, а именно частоты объективного ответа, при облучении всей пораженной метастазами поверхности грудной клетки с помощью матричного излучателя на сверхъярких диодах в группе пациенток, которым во время проведения сеансов ФДТ проводилось системное противоопухолевое лечение, и в группе, не получавших специального лечения.

Материал и методы. По статистическим данным за 2016 год рак молочной железы в структуре онкологической заболеваемости в России занимает 1 место, что составляет 21,0%. В структуре смертности женщин наибольший удельный вес имеют злокачественные новообразования молочной железы (16,3%), а по частоте внутрикожного метастазирования рак молочной железы уступает лишь меланоме. Метастазы в 30-40% случаев распространяются по коже передней грудной стенки, в 20-30% локализируются в области послеоперационного рубца, в меньшем проценте случаев поражают противоположную молочную железу, кожу спины, брюшной стенки, шеи и лица. Хирургическое лечение множественных внутрикожных метастазов зачастую невозможно из-за обширности зоны поражения, а основными методами лечения в этих случаях являются химио-, гормоно- и лучевая терапия. В настоящее время существуют современные методы лечения, включающие местное применение химиотерапии, лазерную коагуляцию и криодеструкцию внутрикожных образований. Однако, и они имеют ряд ограничений, что побудило к поиску альтернативных и более эффективных способов лечения распространенного диссеминированного процесса. Одним из таких методов по праву стала фотодинамическая терапия (ФДТ). В ряде рандомизированных исследований было показано, что применение ФДТ в лечении внутрикожных метастазов рака молочной железы путем последовательного лазерного облучения опухолевых узлов приводило к выраженному объективному ответу, выражавшемуся в полном (ПР) или частичном регрессе (ЧР) образований. В исследование включено 50 пациенток с морфологически верифицированным раком молочной железы и патоморфологически подтвержденными внутрикожными метастазами первичной опухоли. Рандомизация в группе основывалась на факте получения пациентками или отсутствия системной противоопухолевой терапии. После проведения необходимого количества сеансов ФДТ была выполнена оценка эффективности лечения в виде объективного ответа по системе RECIST.

Результаты. Частота объективных ответов в группе женщин, получавших химиогормонотерапию, существенно превышала таковую в контрольной группе и сопровождалась заметным уменьшением болевого синдрома и улучшением общего состояния.

Выводы. Клинический ответ на применение ФДТ у больных диссеминированным раком молочной железы является благоприятным прогностическим фактором дальнейшего течения заболевания, а достигнутые показатели общей и безрецидивной выживаемости несомненно положительно сказались на медицинской и социальной реабилитации пациенток.

РЕЗУЛЬТАТЫ ФЛУОРЕСЦЕНТНО-КОНТРОЛИРУЕМОЙ РЕЗЕКЦИИ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Рында А.Ю., Ростовцев Д.М., Олюшин В.Е., Забродская Ю.М.

Российский нейрохирургический институт им. проф. Поленова А.Л. филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Северо-Западного Федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Улучшить результаты радикальности хирургической резекции глиальных опухолей головного мозга.

Материалы и методы. 31 пациенту с глиальными опухолями разной степени злокачественности выполнена флуоресцентно-контролируемая резекция с использованием препарата «Фотодитазин». Для проведения исследования в свете флуоресценции к операционному микроскопу (LEICA OHS-1) (Германия) подключалась флуоресцентная приставка отечественного производства (ООО ЛОМО г. Санкт-Петербург). Оценивалась эффективность, чувствительность и специфичность метода, степень радикальности резекции применительно к хирургии глиом.

Результаты. Для хирургии глиом Grade I-II чувствительность метода составила 68,3%, специфичность 60,1%. Для хирургии глиом Grade III-IV чувствительность метода 85,4%, специфичность 76,2%. Степень достижения GTR (gross total resection) в хирургии глиом Grade I-II – 79,3%, для хирургии глиом Grade III-IV – 95,6%.

Выводы. Интраоперационная флуоресцентная диагностика с использованием «Фотодитазина» в хирургии глиальных опухолей различной гистологической структуры является высокоэффективным, высокочувствительным и высокоспецифичным методом, что позволяет повысить радикальность хирургического удаления глиальных опухолей.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ АБЛАЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С ВЕРИФИЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ

Аракелов С.Э.¹, Доброхотова Ю.Э.², Словоходов Е.К.¹, Оруджова К.Ф.¹

¹Городская клиническая больница № 40, Москва

²Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. И.Н. Пирогова

Цель. Целью исследования стало изучение эффективности фотодинамической абляции эндометрия у па-

циенток с верифицированным раком эндометрия с применением внутривенного раствора «Фотодитазина».

Материалы исследования. На базе кабинета фотодинамической терапии городской клинической больницы № 40 в период с 2016-2017 гг. было пролечено 33 пациентки с диагнозом рак эндометрия. Ранее данный диагноз был верифицирован гистологический (степень дифференцировки у всех пациенток была представлена как G1) после проведенного отдельного диагностического выскабливания. Данная группа пациенток соматически отягощена и имеют противопоказания к плановому оперативному лечению. Средний показатель индекса массы тела у данной группы составил 43 кг/м². Со стороны соматического статуса у 31 пациентки (93,9%) была диагностирована гипертоническая болезнь, у 27 пациенток (81%) – сахарный диабет 2 типа. Для фотодинамической абляции эндометрия в качестве ФС мы используем раствор «Фотодитазина» из расчета 1,0 мг/кг (экспозиция 2 часа). После внутривенной анестезии устанавливается катетер Фолея в полость матки, а так же устанавливается система доставки лазерного излучения TF-C 20 с цилиндрическим диффузором. Сеанс фотодинамической терапии проводится с волны 662 нм. Мощность лазерного излучения на конце оптического волокна 1000 мВт. Время воздействия 15 минут.

Результаты. Спустя три месяца от проведенной фотодинамической абляции эндометрия пациенткам было выполнено контрольное отдельное диагностическое выскабливание. Из 33 пациенток у 30 (90,9%) результат гистологического заключения был без признаков злокачественного роста в полученном материале. У 3 пациенток (9,1%) результат был представлен в виде признаков тяжелой атипичической гиперплазии в представленном материале.

Выводы. На основе представленных материалов и полученного опыта ведения пациенток с верифицированным раком эндометрия, мы можем рекомендовать фотодинамическую абляцию эндометрия с использованием раствора «Фотодитазина», как самостоятельный метод лечения пациенток с отягощенным соматическим статусом, с высоким индексом массы тела, у которых проведение планового оперативного вмешательства противопоказано.

ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВУЛЬВЫ С ПОМОЩЬЮ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ. ОПЫТ НИЖЕГОРОДСКОГО ОБЛАСТНОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА

Левченко В.С.

ГБУЗНО «Нижегородский областной онкологический диспансер» г. Н. Новгород

Цель. Изучить и оценить эффективность метода фотодинамической терапии в лечении доброкачественных заболеваний вульвы.

Материалы и методы. Фотодинамическая терапия проведена 11 пациенткам в возрасте от 45-62 лет. У 8 пациенток лейкоплакия вульвы, и у 3 дисплазия вульвы тяжелой и умеренной степени тяжести. У 3 пациенток с дисплазией вульвы диагностирована ВПЧ-инфекция тип 16-18, с помощью ПЦР диагностики. Воздействие осуществлялось через 1,5-2 часа после в/в введения фотосенсибилизатора «Фотодитазин» доза подбиралась индивидуально исходя из массы тела, а именно 10 мг на 10 кг массы тела, при помощи лазерного аппарата «Лахта-Милон», длина волны 660 нм при плотности энергии 150 Дж/см², при мощности лазерного излучения 1 Вт и времени воздействия от 5 мин (при лейкоплакиях вульвы) и 8 мин при дисплазии.

Результаты. Эффективность данного метода оценивалась на основании визуальных данных, вульвоскопии, и подтверждалось с помощью контрольной цитологии.

У всех пациенток в данном исследовании отмечался полный клинический эффект в течении от 4 – 6 месяцев: исчезновения симптомов зуда, дискомфорта в области промежности, боли, исчезновения трещин в области вульвы. При проведении контрольного ПЦР – исследования (через 1,5 – 2 мес, после лечения), ВПЧ-инфекция не определялась.

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

ФОКАЛЬНАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Корякин А.В., Алексеев Б.Я., Умяров Т.Р., Филоненко Е.В., Каприн А.Д.

НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Цель. Активное развитие методов ранней диагностики рака предстательной железы (РПЖ) привело к все более частому выявлению локализованных форм заболевания с низким риском прогрессии опухолевого процесса. Следствием этого феномена стало широкое распространение выжидательной тактики для больных РПЖ низкого риска, однако не все пациенты готовы жить с онкологическим заболеванием в ожидании прогрессирования и применения радикальной, зачастую агрессивной, терапии. Одним из вариантов лечения пациентов РПЖ низкого риска

прогрессирования является фокальная терапия, когда лечебному воздействию подвергается не вся железа, а только пораженная её часть.

Материалы и методы. С ноября 2016г в НИИ урологии им Н.А. Лопаткина – филиале ФГБУ НМИРЦ МЗ РФ выполнено 22 операций фокальной фотодинамической терапии (ФДТ) РПЖ как при первичном заболевании, так и в качестве сальважной процедуры пациентам с гистологически верифицированным местным рецидивом после радикальной простатэктомии или дистанционной лучевой терапии. Возраст пациентов составил от 55 до 83 лет. Уровень ПСА составлял от 2,49 до 12,23 нг/мл. Стадия заболевания в случае первичного лечения T1cNoMo – у 1 пациента, T2aNoMo – у 10 пациентов. Размер предстательной железы – до 46 см. куб. Всем пациентам из первичной группы выполнялась промежуточная топирующая биопсия либо Fusion биопсия для картирования предстательной железы и четкой локализации опухолевых очагов в пределах органа. В качестве фотосенсибилизирующего агента использовался Фотосенс, лазерный излучатель производства компании «Биоспек» (Россия).

Результаты. Время операции составило от 30 до 180 минут и зависело от размеров предстательной железы и опухолевого очага. Средний срок госпитализации – 2,4 койко-дня. Протокол наблюдения пациентов предполагает расширенную диагностику с включением лучевых методов и повторной биопсии, однако, в связи с небольшими сроками наблюдения, в настоящее время имеются данные повторной биопсии только у 2 пациентов, у остальных пациентов данные по послеоперационным показателям ПСА и ТРУЗИ. Максимальный период наблюдения составил 16 месяцев, минимальный – 1 месяц. 2 пациентам выполнена повторная промежуточная топирующая биопсия с прицельным исследованием области, подвергшейся ФДТ. У 1 пациента выявлен рецидив в той же локализации. У второго пациента выявлены фиброзные изменения. Снижение уровня ПСА через 3 месяца составило от 0,59 до 6,66 нг/мл (от 23,6% до 54,4%). У одного пациента отмечено повышение уровня ПСА с 4,48 нг/мл до 5,25 нг/мл через месяц после лечения. Данное повышение уровня маркера обусловлено воспалительным процессом (острый простатит), не связанным с проведением фотодинамической терапии. Серьезные осложнения, такие как острая задержка мочеиспускания, или инфекционно-воспалительный процесс, не встречались, однако у 2 пациентов отмечалось недержание мочи в ортостазе, развившееся через 2 недели после операции и купировавшиеся в течение 2 месяцев. Обоим пациентам ФДТ выполнялась в спасительном режиме – (один из пациентов ранее перенес радикальную простатэктомию, другой – дистанционную лучевую терапию). У одного пациента, не соблюдавшего световой режим, через неделю после операции, после прогулки в сол-

нечный день отмечена отечность лица, шеи, кистей, которые были купированы консервативно.

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

РОЛЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ МЫШЕЧНО- НЕИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

**Копыльцов Е.И., Леонов О.В., Сихвардт И.А.,
Глатко В.С., Водолазский В.А.**

Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Клинический онкологический диспансер», г. Омск

Цель. Оценка безопасности и эффективности применения ФДТ, в качестве адъювантной терапии после трансуретральной резекции (ТУР) поверхностного рака мочевого пузыря; оценка безрецидивного периода течения рака мочевого пузыря при применении данной методики.

Материалы и методы. За период 2014-2017 гг. в Омском областном онкологическом диспансере пролечено 137 пациентов по данной методике. Мужчин – 97, женщин – 40. Средний возраст пациентов 58,1±4,2 года. Максимальный – 86 лет, минимальный – 31 год. У всех пациентов диагностирован переходно-клеточный рак мочевого пузыря. Характеристика опухолей, распределена следующим образом: первичные – 38,0% (52 пациентов); рецидивные – 62,0% (85 пациентов). Гистологическое заключение: неинвазивная папиллярная уротелиальная карцинома – 73,7% (101 случай); инвазивная уротелиальная карцинома – 15,3% (21 случай); папиллома – 11,0% (15 случаев). Распределение по стадиям (критерий «Т»): Т₀ – 43,0% (59 пациентов); Т₁ – 49,0% (67 пациентов); Т₂ – 8,0% (11 пациентов). За 1,5 часа до выполнения операции пациентам вводился внутривенно фотосенсибилизатор Радахлорин (ООО «Рада-Фарма», Россия), в дозе 1,2 мг/кг. После выполнения хирургического этапа, при достижении тщательного гемостаза в зоне резекции проводилась ФДТ на слизистую мочевого пузыря лазером ЛАХТА-Милон 662Нм цилиндрическим световодом в течение 15-17 минут, далее просвет мочевого пузыря облучался сферическим световодом 20-25 минут. Плотность энергии в течение обоих сеансов составила 170-200 Дж/см³. Уретральный катетер удалялся на вторые сутки. Антибактериальная и противовоспалительная терапия продолжалась, в среднем, 5-7 дней.

Результаты. Срок наблюдения за пациентами составил от 2 мес. до 48 мес.: отсутствие рецидивов – 109

пациентов (79,6%); наличие – 28 пациентов (20,4%). Продолжительность безрецидивного периода: 6,30±0,52 месяцев. Ни один пациент после рецидива на сегодняшний день не погиб от прогрессирования основного заболевания.

Выводы. ФДТ является безопасным методом комбинированного лечения поверхностного рака мочевого пузыря в адъювантном режиме. Данная методика является эффективным способом увеличения безрецидивного периода у пациентов с неинвазивным раком мочевого пузыря.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ НА ТЕРРИТОРИИ ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТИ И ЗА ЕЕ ПРЕДЕЛАМИ

Шкирев Д.Р.¹, Гришачева Т.Г.², Омельченко Д.В.¹

¹ ООО КДЦ «МедЭксперт», Ярославль, Россия

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Оценить эффективность ФДТ с применением фотосенсибилизатора (ФС) «Фотолон» как новый альтернативный метод лечения ЗНО кожи и внедрение его в практику лечения данных патологий в ЯО и за её пределами.

Материалы и методы исследования. Ярославская область (ЯО) занимает первое место в ЦФО по числу онкологических заболеваний. Злокачественные новообразования (ЗНО) кожи (кроме меланомы), к которым относятся базальноклеточный (БКРК) и плоскоклеточный рак (ПКРК), занимают 2-е место по РФ от общего числа онкологических больных со среднегодовым темпом прироста равным 2,58 %. Для хирургического лечения ЗНО кожи (кроме меланомы) часто имеющих «неудобную» локализацию (параорбитальная область, область носа и носогубных складок, кожа заушной области, кожа ушных раковин и наружного слухового прохода) в практике набирают обороты альтернативные методы лечения, одним из которых является фотодинамическая терапия (ФДТ). Клиническое применение данного метода существенно расширилось, нашло своих пионеров и в ЯО. Успешно проведенные операции, п/о период и значительный эстетический эффект сподвигли нас к популяризации поистине нового способа лечения в ЯО и за ее пределами. В филиалах клиничко-диагностического центра «МедЭксперт» г. Ярославля и ЯО методика ФДТ с применением ФС «Фотолон» (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь, регистрационное удостоверение П N015948/01 от 30.11.2012) была применена у 15 пациентов в возрасте от 51 до 87 лет, проживающих: в

Ярославле (5 человек), Ярославской области (9 человек) и за ее пределами – г. Иваново (1 человек). Из них 10 (66,6%) – женщины и 5 (33,4 %) – мужчины. Для постановки основного диагноза использовались методы: осмотр с определением визуальных границ опухоли, дерматоскопия (дерматоскоп «KaWe Евролайт»), цитологическая верификация (ЦВ), флуоресцентная диагностика (ФД). Согласно ЦВ у 13 человек впервые был установлен БКРК и у 2-х пациентов базально-плоскоклеточный рак. Первичные новообразования были выявлены в I и II стадиях заболевания ($T_{1-2}N_0M_0$): из них распространенность опухоли соответствовала T_1 – у 13 (86,7%), T_2 – у 2 (13,3%). Фотолон вводили в/в капельно в дозе 1–1,5 мг/кг массы тела пациента с кумуляцией препарата в организме в течение 3-х часов. ФД проводилась с помощью УФ лампы и очков с желтым фильтром, намечались границы опухоли, согласно ее свечению. Распространенность опухолей: до 1,0 см – 6, от 1,0 см до 2,0 см – 8, более 2,0 см – 3 новообразований. Сеанс ФДТ проводился в операционной при минимальном освещении с использованием лазера АЛХТ-ЭЛОМЕД (длина волны 662 нм) с макролинзой для наружного облучения. Воздействие излучением проводилось в дистанционном режиме полипозиционной методикой с диаметром светового пятна от 1,5 до 3 см в зависимости от размеров образования с захватом здоровых тканей не менее 0,5 см от видимых границ опухоли. Диапазон мощности составил от 1 до 3 Вт (прямопропорционально размеру образования); подводимая к опухолям плотность мощности – от 0,32 Вт/см² до 0,6 Вт/см²; плотность энергии (доза световой энергии, набранная в одном поле) – от 121 Дж/см² до 400 Дж/см². Для общего обезболивания вводился препарат «Кеторол» в/в.

Результаты. ФС «Фотолон» был выбран нами как наиболее оптимальный в соотношении цена/качество препарат, обладающий высокой эффективностью и низкой темновой фототоксичностью (лечение может проводиться через несколько часов после введения, что представляется наиболее удобным для пациента и врача). В результате годового наблюдения после однократной ФДТ получена полная регрессия опухолей у 14 (93,3%), частичная – у 1 (6,7%) пациентов. Рецидивов не выявлено. Отсутствие эффекта не отмечалось. Частичная регрессия опухоли у пациентки в области медиального угла левого глаза может быть связана с недостаточным прохождением лазерного «пучка» и ФС в данную область, с повреждающим действием секрета слезных желез и частой травматизацией при выполнении косметических процедур. Она находится под динамическим наблюдением. Во время проведения ФДТ проводилась оценка по 5-балльной вербальной шкале оценки боли. Больные оценивали свое состояние в 0 баллов (нет боли) (86,7% – 13 человек) и в 1 балл (слабая боль) (13,3% – 2 человека). У всех пациентов отмечено образование нормотрофических малоза-

метных эпителизирующихся рубцов. Осложнения в послеоперационном периоде отсутствовали.

Выводы. Фотодинамическая терапия БКРК и ПКРК отличается от других методов лечения преимущественно положительной динамикой, органосохраняющим характером, отличными эстетическими и функциональными результатами, отсутствием тяжелого влияния на организм. ФДТ расширила и дополнила возможности оказания радикальной и паллиативной медицинской помощи больным впервые обнаруженными ЗНО кожи, особенно при неблагоприятной локализации новообразования. Внедрение и популяризация данного метода в хирургическую практику врачей ЯО позволит не только повысить эффективность лечения данных патологий, но и использовать процедуру как комбинированный метод с классическими приемами лечения злокачественных новообразований.

НАШ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕЗИДУАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Аль-Шукри С.Х., Соколов А.В., Слесаревская М.Н., Борискин А.Г.

ПСПбГМУ им.акад.И.П.Павлова, НИИ хирургии и неотложной медицины, НИЦ урологии, отделение лазерной медицины клиники, Санкт-Петербург

Цель. Оценить возможности применения интерстициальной фотодинамической терапии при лечении резидуальных новообразований мочевого пузыря.

Материалы и методы. Рак мочевого пузыря (РМП) – наиболее часто встречаемая злокачественная опухоль мочевых путей. Заболеваемость РМП РФ в 2016 г. составила 6,9 чел. на 100 000 населения. Учитывая тот факт, что пациенты с поверхностными (T_a , T_1) опухолями составляют 57,4% от общего числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом, наиболее часто применяющимся методом лечения является трансуретральная резекция (ТУР). Однако большая вероятность (33–53%) развития резидуальной (остаточной) опухоли после ТУР диктует необходимость использования фотодинамических методов лечения рецидивных новообразований мочевого пузыря. В клинике урологии ПСПбГМУ им. акад. Павлова с 2016 года была отобрана группа пациентов ($N=27$) с папиллярной уротелиальной карциномой высокой степени злокачественности ($T_1N_0M_0G_1$). Распределение по полу составило 2.67/1 (М:Ж) Средний возраст: 63,4 года (95% CI: 57-69). Критерием включения в исследования стало выполнение ТУР мочевого пузыря в анамнезе (срок от 3 до 6 месяцев) и выявление рецидива при контрольной цистоскопии. Интерстициаль-

ная фотодинамическая терапия выполнялась через 2 часа после введения радахлорина (Radachlorin) 35 мг внутривенно с помощью лазерного волокна с кварцевым копьевидным наконечником, введенным в толщу опухолевой ткани, при подаче лазерного излучения с длиной волны 663 нм в непрерывном режиме, с выходной мощностью 400 мВт, 10 минутной экспозицией, $E = 320 \text{ Дж на } 1 \text{ см}^2$.

Результаты. Период послеоперационного наблюдения составил 15 месяцев (95% CI: 12-18 мес.), при этом при контрольных цистоскопиях, выполняемых с интервалом в 3 месяца данных за повторные рецидивы в местах проведения ФДТ не выявлено. Больные остаются под динамическим наблюдением с полугодовым обследованием – цистоскопией.

Выводы. Таким образом, использование интерстициальной фотодинамической терапии при лечении резидуальных злокачественных новообразований мочевого пузыря позволяет значительно увеличить показатели безрецидивной выживаемости.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ, ПРИ УСЛОВНО НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДКА, НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Усов А.Н., Шорохов Р.В., Стрельченко О.В.
ФГБУЗ СОМЦ ФМБА России, город Новосибирск

Цель. Проведения эндоскопической фотодинамической терапии является достижение локального эффекта при обструкциях полого органа опухолью (реканализация), а также системное воздействие на опухоль (фотоиндукция иммунитета).

Материалы и методы. Метод лечения онкологических заболеваний фотодинамической терапией, несмотря на давнюю известность, на сегодняшний день относительно инновационный и перспективный. Соответственно эффекты и отдаленные результаты метода находятся в процессе изучения и интерпретации. В ФГБУЗ СОМЦ ФМБА России, метод фотодинамической терапии используется с 2013 г. И в общей сложности опыт клиники составляет более 450 пролеченных пациентов. Основная масса пациентов около 85% пациенты со злокачественными новообразованиями кожи. Так же метод используется для профилактики рецидивов заболевания при оперативных вмешательствах (интродинамическая фотодинамическая терапия), вызывающая гибель микрометастазов опухоли, а также фотоиндукцию иммунитета. Особым направлением является фотодинамическая терапия в эндоскопии. В ФГБУЗ СОМЦ ФМБА России опыт использования эндоскопической фотодинамической терапии составляет более 30 пролеченных пациен-

тов. Общие результаты проведенного лечения можно оценить, как удовлетворительные. Непосредственно с нерезектабельными опухолями желудка пролечено 5 пациентов. У трех из них отмечался временный положительный эффект в виде реканализации просвета органа, как следствие временное улучшение состояния. У одного пациента отмечалась стабилизация процесса в течение 3х курсов терапии с последующим прогрессированием заболевания. Вышеописанные случаи терапии проводились с паллиативной целью. У пациентов к моменту проведения фотодинамической терапии имелась иммуносупрессия на фоне опухолевой интоксикации ввиду большой опухолевой массы (генерализованные опухоли). Один случай наблюдения в клинике подлежит отдельному анализу. Пациент Г., 71 год. Обратился на прием к онкологу ФГБУЗ СОМЦ ФМБА России в мае 2016 г. с диагнозом: Рак тела желудка Т3NxM0. При гистологическом исследовании: низкодифференцированная аденокарцинома. Размер первичной опухоли составлял около 4-х см. в диаметре в виде инфильтративно-язвенного процесса. Отдаленных метастазов нет. Ввиду тяжелой сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы пациенту консилиумом онкологов в проведении планового оперативного лечения отказано. От проведения Полихимиотерапии пациент категорически отказался. В связи с высоким риском гибели пациента ему рекомендовано проведение курсов фотодинамической терапии опухоли. Подготовка – фотосенсибилизация. В 9.00 выполнена внутривенная капельная инфузия раствора Радахлорин 0,35% из расчета 1 мг на 1 кг массы тела в разведении на 200 мл физраствора. Экспозиция 3 часа с пребыванием пациента в затемненном специализированном помещении с защитой глаз специальными очками со светофильтрами. В 12.00 доставлен в кабинет эндоскопии.

Основной этап фотодинамической терапии осуществлен посредством подведенного кварцполимерного световода с цилиндрическим диффузором. Проведена засветка всей массы опухоли излучением с длиной волны 662 нм (Лазер Лахта Милон) при выходной мощности 1 Вт и временем облучения 6,5 мин. Поглощенная доза составила 300 Дж/кв.см. Фототоксический эффект немедленного типа проявился в виде геморрагий и изменения цвета на буро-цианотичный.

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент выписан на вторые сутки. Через месяц проведен визуальный контроль методом эндоскопического исследования. В результате проведенного лечения отмечается положительная динамика в виде уменьшения язвенно-инфильтративного образования до 1 см. Рекомендован повторный курс терапии еще через два месяца. В течение 2-х лет пациенту проведено 7 сеансов фотодинамической терапии опухоли с усредненными интервалами около 3

месяцев с регулярным визуальным и инструментальным контролем.

Результаты. Результат лечения на сегодняшний день расценивается как удовлетворительный. При эндоскопическом контроле отрицательной динамики не отмечается, при МСКТ органов брюшной полости грудной клетки и малого таза признаков отдаленного прогрессирования и местного распространения опухоли не отмечается. Клинический эффект RECIST1.1 – стабилизация. Самочувствие пациента удовлетворительное. Лечение продолжено в прежнем объеме.

Выводы. Таким образом, применение эндоскопической фотодинамической терапии опухолей, в частности желудка, при нерезектабельных и условно резектабельных опухолях обосновано.

Развитие и расширение опыта в применении эндоскопической фотодинамической терапии при аналогичных методах является одной из приоритетных задач в ФГБУЗ СОМЦ ФМБА России.

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ АУТОФЛУОРЕСЦЕНЦИЯ В ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПОВЕРХНОСТНЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЖЕЛУДКА И ТОЛСТОЙ КИШКИ

Дуванский В.А.^{1,2}, Князев М.В.²

¹ФГБУ «ГНЦ ЛМ им. О.К. Скобелкина ФМБА России»

²РУДН, Москва

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

Материалы и методы. ПЭН желудка диагностированы у 123 пациентов, толстой кишки у 269 пациентов. Применяли видеосистему Olympus Lucera CV-260. ПЭН были разделены на 4 группы, 1 группа (контрольная) негативные по диспластическим изменениям, 2 – неопределенная по дисплазии и включала аденоматозно-гиперпластические неоплазии, 3 – неинвазивные, все типы аденом с дисплазией 1-3 степени, 4 – инвазивные и неинвазивные карциномы. Определяли частоту пурпурного или зеленого аутофлуоресцентного окрашивания (АФ) ПЭН в зависимости от морфологического строения.

Результаты. У пациентов с ПЭН желудка провели статистический анализ достоверности различия по признаку АФ окрашивания по перекрытию их доверительных интервалов. Доверительные интервалы в контрольной группе не перекрываются и составляют [0,08-0,48] и [0,5-0,91], между ними существует статистически значимое различие, эта группа принята в качестве контрольной группы. В группе карцином так же доверительные интервалы не перекрываются [0,7-

0,84] и [0-0,01] по виду АФ окрашивания и различия по этому признаку статистически достоверные. Доверительные интервалы между группами карцином и контрольной не перекрываются как по признаку пурпурного АФ окрашивания [0,7-0,84] и [0,08-0,48], так и по признаку АФ окрашивания в зеленый цвет [0,5-0,91] и [0-0,01]. Отмечали статистическое достоверное различие между окрашиванием в пурпурный цвет карцином. При оценке ПЭН толстой кишки: чувствительность – 0,84, специфичность – 0,62, прогностическая ценность положительного результата – 0,9, прогностическая ценность отрицательного результата – 0,46, отношение правдоподобия – +LR- 2,21 и -LR-0,25.

Выводы. АФ окрашивание ПЭН желудка и толстой кишки зависит от морфологического строения – карциноматозные и аденоматозные структурные изменения имеют пурпурный цвет, что позволяет получить информацию о гистологическом строении образования и применить адекватный метод лечения.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОГО ОТБЕЛИВАНИЯ ЗУБОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Коршунова А.В.¹, Зорина О.А.^{1,4}, Кречина Е.К.¹, Пономарёв Г.В.², Макаров В.И.³

¹ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России, г. Москва

²ИБМХ им. В.Н. Ореховича, г. Москва

³Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской Академии Наук, г. Москва

⁴ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Цель. Оценка эффективной световой дозы при фотодинамическом отбеливании эмали зубов с применением фотосенсибилизатора (ФС) хлорина е6 и источника света с длиной волны $\lambda=400\pm 10$ нм. Определение изменения цвета зубов по шкале VITA до и после процедуры фотодинамического отбеливания. Оценка безопасности метода.

Материалы и методы. В качестве ФС был использован хлорин е6, в составе 1% геля «Гелеофор». Исследования проводились методами флуоресцентной спектроскопии при клиническом отбеливании фронтальной группы у 20 пациентов дисколоритом зубов в возрасте от 20 до 45 лет в отделении терапевтической стоматологии ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ». Оценка изменения цвета фронтальной группы зубов после фотодинамического отбеливания определяли при помощи шкалы VITA и аппарата Easy Shade (Германия).

Фотодинамическое отбеливание проводили с использованием светодиодного аппарата «Гармония» (Россия) с длиной волны $\lambda=400\pm 10$ нм. Плотность

мощности излучения составляла 100 мВт/см². Суммарная световая доза облучения составила 180 Дж/см², что соответствует 30 минутам экспозиции. Через 10, 20 и 30 минут светового воздействия измеряли спектры флуоресценции ФС для оценки оставшегося в тканях зубов ФС, расходующегося при фотодинамическом отбеливании вследствие фотобличинга. Для контроля состояния пульпы зуба проводили электроодонтодиагностику (ЭОД) и лазерную доплерографию (ЛДФ) до и после фотодинамического отбеливания.

Результаты. Установлено, что через 10-20 минут после аппликации, внутриэмалевая концентрация ФС достаточна для проведения ФДТ. Через 10, 20 и 30 минут облучения на длине волны 400±10 нм и плотности мощности 100 мВт/см² наблюдался отчетливый фотобличинг хлорина еб. Показатели ЛДФ и ЭОД пульпы зуба после ФДТ сохранялись в пределах нормы.

Выводы. В результате исследований при использовании аппарата «Гармония» и ФС «Гелеофор» выявлена оптимальная световая доза, составляющая 180 Дж/см², достаточная для достижения отбеливающего эффекта на 1,5-2 тона по шкале VITA.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РАКА КОЖИ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ: ПОРАЖЕНИЯ И ПОБЕДЫ

Мальцева Т.Е., Иванова В.Н.

Медицинский центр Эффективной Медицины,
Ставрополь, Россия

Цель. Изучить особенности и оценить эффективность фотодинамической терапии (ФДТ) у лиц пожилого возраста от 80-92 лет.

Материалы и методы. Ретроспективно изучались истории болезни 22 пациентов в возрасте от 80 до 92 лет с I-II стадией рака кожи, которым в период с 2016 г. по май 2018 г. в амбулаторных условиях была проведена фотодинамическая терапия в Центре Эффективной Медицины (г. Ставрополь). Средний возраст 83,45±5,1 года; медиана 80. Из 22 пациентов 3 (13,6 %) – мужчин; 19 (86,36 %) – женщин. I стадия заболевания (размер опухоли до 2 см) – 20 (90,9 %); II стадия (размер опухоли от 2 см до 5 см) – 2 (9,1 %). Диагностика у всех пациентов включала: визуальный осмотр, дерматоскопия, цитологическая верификация. Согласно цитологической верификации у всех пациентов был установлен базальноклеточный рак кожи (БКРК). У всех пациентов была инфильтративно-язвенная форма БКРК с экзофитным ростом. Локализация очагов на коже головы у пациентов с I ст. (T1N0M0): нос – 2, лоб – 1, щека – 3, нижнее веко – 8, угол глаза – 6; у пациентов со II ст. (T2N0M0): нос – 2. ФДТ проводилась всем пациентам в качестве основного лечения. Фотосенсибилизатор «Фотолон» в дозе 2,0 мг/кг вводили внутривенно за 3 часа до начала облучения. Процедура лазерного воздействия осуществлялась на аппарате Латус (662 нм). Перед процедурой облучения всем пациентам проводилась флуоресцентная диагностика с целью определения границ опухолей. Протокол облучения: мощность – 0,9 Вт; плотность мощности на опухоли – 0,36–0,64 Вт/см²; набранная доза облучения – 100–200 Дж/см².

Результаты. После одного курса ФДТ получена полная регрессия опухоли у 21 (95,4 %) пациента; отсутствие эффекта – 1 (4,6 %). Через один год у 1 пациентки наблюдался рецидив заболевания. У 2 пациентов сформировался дефект ткани на кончике носа, потребовавший хирургическое вмешательство. У пациентов с локализацией на нижнем веке и области угла глаза сформировались грубые рубцы, которые привели к визуальной деформации глаз (зрение не пострадало). Период восстановления ткани составил от 3 до 6 недель.

Выводы. ФДТ при БКРК у лиц старше 80 лет эффективна, но требует строгого соблюдения низких доз света и плотности мощности. Даже незначительное повышение доз облучения приводит к рубцовой деформации.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ КАРЦИНОМЫ IN SITU ШЕЙКИ МАТКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФОТОСЕНСЕБИЛИЗАТОРА ХЛОРИНОВОГО РЯДА

Шкарупа И.А., Шаповалова Е.А.

Клиника высоких медицинских технологий
им. Н. И. Пирогова Санкт-Петербургского
государственного университета

Цель работы. Оценить эффективность фотодинамической терапии (ФДТ) с применением фотосенсибилизатора хлоринового ряда (Радахлорин, Рада-Фарма) в лечении карциномы in situ шейки матки.

Материалы и методы. В исследование вошли 66 женщин со средним возрастом 36 лет. Все пациентки были направлены на лечение в связи с обнаружением в цитологических мазках тяжелой дисплазии (HSIL) и носительством вируса папилломы человека (ВПЧ) высоко онкогенных типов. Пациенткам была выполнена гистологическая верификация диагноза путем радиоволновой биопсии, объем которой определялся типом зоны трансформации. У всех женщин была выявлена карцинома in situ. Через месяц после биопсии выполнялась ФДТ: препарат вводился внутривенно из расчета на кг веса, по истечении 3 часов выполнялось облучение эндо- и экзоцервикса аппаратом Лахта-Милон из расчета 350 Дж/см². Эффективность терапии оценивалась через 3, 6, 12 месяцев и затем ежегодно. Критерием эффективности являлось соче-

тание нормального цитологического мазка и отрицательного ВПЧ-теста.

Результаты. Всем пациенткам была произведена ФДТ. Интраоперационно были выявлены следующие осложнения: головокружение и приливы жара – 10 (15%), тянущие боли внизу живота – 51 (77%), тошнота – 4 (6%), позывы к дефекации – 3 (5%). У 1 пациентки сеанс был завершён досрочно в связи с плохой переносимостью процедуры в виду низкого болевого порога. Распределение пациенток в зависимости от срока наблюдения: < 6 мес. – 17 (26%), 6 мес. – 14 (21%), 1 год – 13 (20%), 2 года – 15 (23%), 3 года – 7 (10%). Полного терапевтического эффекта после 1 сеанса ФДТ удалось достичь у 68% (45) пациенток. 16 (23%) женщинам понадобилось 2 сеанса, 5 (8%) пациенткам – 3. У 1 пациентки после 3 сеансов сохраняется вирусная нагрузка и LSIL в мазках на онкоцитологию. Среди пациенток, перенесших ФДТ, 5 выносили беременность, окончившуюся срочными родами через естественные родовые пути.

Выводы. Фотодинамическая терапия с применением хлоринового фотосенсибилизатора (Радахлорин) обеспечивает 98% эффективность в лечении карциномы in situ шейки матки при коротком периоде контроля, при этом трети пациенток требуется более 1 курса.

ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С БУЛЛЕЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Абрамова Е.С.
ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России, Москва

Цель. Повышение эффективности комплексного лечения больных с буллезными заболеваниями СОР с применением фотодинамической терапии (ФДТ).

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели в отделении заболеваний СОР ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России было проведено комплексное клинично-лабораторное обследование 27 пациентов с буллезными заболеваниями СОР (16 женщин и 11 мужчин) в возрасте от 30 до 70 лет. Пациенты были распределены на 2 группы: I (контрольную) из 7 пациентов, которых лечили традиционными методами, включающими местное и общее назначение препаратов; и II (основную) из 20 пациентов, где, на фоне традиционных методов лечения, применяли ФДТ в условиях стационара под контролем лечащего врача и врача-анестезиолога методом внутривенного капельного введения фотодитазина. Наблюдение за пациентами проводилось в течение 1,5-2-х лет.

Результаты. Для оценки эффективности комплексного лечения пациенты были разделены на 4 категории: 1- полное выздоровление; 2- значительное улучшение; 3- улучшение; 4 – без эффекта. Наилучший эффект и значительное улучшение были достигнуты во II группе у 77%, улучшение – у 30%, полное выздоровление наблюдалось у 15% по сравнению с группой контроля, где значительное улучшение составляло 45%, улучшение – 20%, полное выздоровление – у 10%, что, по нашему мнению, подтверждает эффективность включения ФДТ в комплексную терапию больных с буллезными заболеваниями СОР.

Выводы. Включение ФДТ в схему лечения пациентов с буллезными заболеваниями СОР в сочетании со стандартными схемами является патогенетически обоснованным и позволяет значительно повысить эффективность комплексной терапии, что выражается в увеличении длительности ремиссии и уменьшении количества рецидивов.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАНЕОПЛАЗИИ (CIN)

Шоркин Ю.В., Самойлова К.А.
ФГБУЗ СОМЦ ФМБА России, г. Новосибирск

Цель. Изучить эффективность лечения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией шейки матки II-III ст. фотодинамической терапией (ФДТ) с фотосенсибилизаторами (ФС) Радахлорин.

Материалы и методы. Ретроспективно за 2017 год проанализированы результаты лечения 30 пациенток с дисплазией шейки матки различной степени тяжести: умеренная (CIN II) – 15 (50 %) пациентки и тяжелая (CIN III) – 15(50 %) обследованных. Диагноз CIN II-III выставлялся пациенткам на основе цитологических мазков с шейки матки по Папаниколау, прицельной ножевой биопсии шейки матки, расширенной кольпоскопии. Все пациентки получали ФДТ с внутривенным капельным введением фотосенсибилизатора Радахлорин в течение 30 минут. Световое воздействие излучением с длиной волны(662±3) нм аппаратом Лахта-Милон начинали через 3 ч после окончания инфузии. Был выбран наиболее оптимальный режим воздействия введением препарата в дозе 1,1 мг/кг и световое воздействие излучением с длиной волны (662±3) нм в дозе 300 Дж/см². Облучение цервикального канала проводилось использованием кварцевого световода с цилиндрическим диффузором длиной 1–4 см, дающим матрицу света на 360°. Облучение влажной порции шейки матки осуществлялось с мощностью макролинзы или микролинзы с диаметром светового пятна 1,5 см.

Результаты. Через 4 месяца 30(100%) пациенткам после контрольных осмотров, повторных цитологических исследований с шейки матки, расширенных кольпоскопий, диагностировано полное выздоровление по данному заболеванию. На контрольные явки через 1 год после исследования обратились 15 пациенток (50%) от всего числа, в данной группе после контрольных исследований патологии шейки матки не выявлено.

Выводы. Используемый ранее способ лечения шейки матки путем радиоволновой диатермоэлектрической конизации часто приводил к осложнениям в виде: невынашивания беременности (в следствии ИЦН), невозможности открыться шейке матки в родах (показание к оперативному родоразрешению), разрывам шейки матки во время родового процесса. Иному по пути воздействия на шейку матки методу ФДТ прекрасно поддаются терапии предраковые заболевания шейки матки. Данный метод позволяет сохранить полный репродуктивный потенциал наших пациенток.

ИЗМЕНЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ СВЕТОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЛАЗЕРА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РПЖ)

Пащенко Н.В.

Центр Избирательной Хронофототерапии Реабилитации и Иммунокоррекции, г. Москва

Цель. Изучение изменения иммунного статуса у больных РПЖ под воздействием лазерного облучения.

Материалы и методы. В представленное исследование включено 15 больных РПЖ: 14 – IV ст. и ПРГ заболевания, 1 больной IIIВ ст. У всех больных до начала и в процессе терапии определяли состояние иммунной системы. Избирательная Хронофототерапии (ИХФТ) включает в себя в/к и в/в введение фотосенсибилизатора Хлорин еб и лазеротерапию с длиной волны 662 нм, мощностью 2 Вт

Результаты. Изменения в иммунном статусе: сниж. лейкоцитов у 33,3%, нормализ. у 40%, сниж. лимфоцитов относит. кол-ва у 20%, нормализ. у 33,3%, повыш. лимф. относ. кол-ва у 6,7%, нормализ. у всех больных. Сниж. лимф. абс. кол-ва у 40%, нормализ. у 50%. Сниж. Т-лимф. (CD3+) относ. кол-ва у 13,3%, нормализ. у 50%, повыш. Т-лимф. относ. кол-ва у 33,3%, нормализ. у 20% больных. Сниж. Т-лимф. (CD3+) абс. кол-ва у 13,3%, нормализ. у 50%, повыш. Т-лимф. абс. кол-ва у 26,7%, нормализ. у 25% больных. Сниж. Т-хелперов (CD3+CD4+) относ. кол-ва у 26,7%, нормализ. у 25%, повыш. Т-хелп. относ. кол-ва у 13,3%, нормализ. у 50%, сниж. Т-хелп. абс. кол-ва у 53,3%, нормализ. у 12,5% больных. Сниж. Т-киллеров (CD3+CD8+) относ. кол-ва у 13,3%, нормализ. не отмечена, повыш.

Т-кил. относ. кол-ва у 26,7%, нормализ. не отмечена, сниж. Т-кил. абс. кол-ва у 53,3%, нормализ. у 50%, повыш. Т-кил. абс. кол-ва у 6,7%, нормализ. у всех больных. Сниж. В-лимф. (CD19) относ. кол-ва у 53,3%, нормализ. у 62,5%, повыш. В-лимф. относ. кол-ва у 6,7%, нормализ. у всех больных, сниж. В-лимф. абс. кол-ва у 80%, нормализ. у 33,3% больных. Сниж. NK-кл. (CD56+) относ. кол-ва у 20%, нормализ. у 66,7%, повыш. NK-кл. относ. кол-ва у 13,3%, нормализ. у всех больных. Сниж. NK-кл. абс. кол-ва у 66,7%, нормализ. у 20%, повыш. NK-кл. абс. кол-ва у 6,7%, нормализ. не отмечена. Сниж. IgA у 13,3%, нормализ. не отмечено, повыш. IgA у 40%, нормализ. у 28,6%, сниж. IgM, у 20%, нормализ. IgM у 33,3%, повыш. IgM у 20%, нормализ. у всех больных; сниж. IgG у 40%, нормализ. у 33,3%, повыш. IgG у 20%, нормализ. у 66,7% больных. Изменения ЦИК оценено у 13 больных. ЦИК (у.е/мл) сумма повыш. у 71,5%, нормализ. у 20%, ЦИК (у.е/мл) бол. повыш. у 71,5%, нормализ. у 20%, сниж. у 53,8%, нормализ. у 42,9%, ЦИК (у.е/мл) ср. повыш. у 76,9%, нормализ. у 20% больных. ЦИК (у.е/мл) малые повыш. у 61,5%, нормализ. у 25% больных. ЦИК (%) бол. повыш. отмечено не было, сниж. у 92,3%, нормализ. отмечено не было. ЦИК (%) ср. повыш. у 23%, нормализ. у 66,7%, сниж. у 38,5%, нормализ. у 20% больных. ЦИК (%) мал. повыш. у 92,3%, нормализ. у 16,7%, сниж. у 7,7% с нормализ. у всех больных.

Выводы. Исходя из полученных данных, метод ИХФТ является эффективным методом иммунокорректирующей терапии при РПЖ.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО АПИКАЛЬНОГО ПЕРИОДОНТИТА

Рабинович И.М., Голубева С.А.

ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» МЗ РФ, Москва

Цель. Целью данного исследования явилась оценка эффективности метода фотодинамической терапии при комплексном лечении хронического апикального периодонтита.

Материалы и методы. Было проведено эндодонтическое лечение с использованием метода фотодинамической терапии 27 зубов с хроническим апикальным периодонтитом. Методика лечения заключалась в следующем: после основных этапов эндодонтической обработки корневые каналы заполняли фотосенсибилизатором толуидиновым синим, время экспозиции которого составляло 1 минуту. Фотосенсибилизатор активировали светодиодной лампой "Fotosan" по 1 минуте в каждом канале. Затем каналы промывали водой, высушивали и пломбировали методом латеральной конденсации с использованием герметика. Полость зуба закрывали временной плом-

бой и проводили рентгенологический контроль качества пломбирования корневых каналов. На конечном этапе лечения временная пломба заменялась постоянной реставрацией.

Результаты. При клиническом обследовании пациентов через 12 месяцев ни в одном случае не было зафиксировано отрицательной динамики. Клиническая картина в области леченых зубов соответствовала норме. По рентгенограммам четко прослеживалась положительная динамика: в области 12 зубов (44,5%) наблюдалось полное восстановление резорбированной костной ткани в периапикальной области, в 10 случаях (37%) отмечали признаки частично завершающегося построения костной ткани исследуемой области и у 5 зубов (18,5%) размеры периапикальных очагов остались без изменений.

Через 24 месяца после проведенного лечения полное восстановление костной ткани произошло в 13 случаях (48%). У 11 зубов (41%) наблюдалось частичное восстановление резорбированной костной ткани, в 3 случаях (11%) размеры периапикальных патологических очагов остались без изменений. Отрицательной динамики в области очагов деструкции верхушек корней зубов обнаружено не было.

Выводы. Полученные результаты доказывают высокую эффективность метода фотодинамической терапии при эндодонтическом лечении хронического апикального периодонтита и могут быть в дальнейшем использованы в практическом здравоохранении.

ПРЕДИКТОРЫ РЕЦИДИВОВ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ФДТ С ФС «ФОТОЛОН»

**Капинус В.Н., Каплан М.А.,
Ярославцева-Исаева Е.В., Спиченкова И.С.**
Медицинский радиологический научный центр
им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский радиологический
центр» Министерства здравоохранения России,
Обнинск

Цель. Оценка и изучение предикторов рецидивов БКРК после проведения фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором «Фотолон».

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

При выборе метода адекватной терапии БКРК следует учитывать рекомендации, разработанные National Comprehensive Cancer Network (NCCN), и прежде всего это отбор опухолей с факторами высокого

риска рецидивирования по клиническим признакам, таким как: опухоль более 2,0 см в диаметре; локализация на коже головы, шеи, центральной части лица (периорбитально, нос, ухо); опухоль с низким валиком по периферии; рецидивирующие формы; после однократного радиологического лечения; при иммуносупрессии. В исследование было включено 122 пациента, у которых развились рецидивы БКРК после ФДТ на сроках наблюдения от 6 мес. до 7 лет. Для проведения ФДТ использовался ФС «Фотолон» в дозе 1,0-1,2 мг/кг, лазерный аппарат «Латус-2» (662 нм). Проводилось дистанционное облучение опухолевой ткани по полипозиционной методике, доза лазерного света – 200-300 Дж/см².

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

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

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

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ФОНОВЫХ И ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ОНКОГИНЕКОЛОГИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Савинова А.Р.
ГАУЗ «Республиканский клинический
онкологический диспансер МЗ РТ», г. Казань

Цель работы. Профилактика рецидивов Carcinoma in situ (Ca in situ) шейки матки после диатермоконизации шейки матки и лечение фоновых заболеваний наружных половых органов у женщин.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 21 пациентка в возрасте от 35 до 50 лет с диагнозом carcinoma in situ шейки матки после диатермохирургического лечения (диатермоконизации) шейки матки, грубая лейкоплакия вульвы 5 пациенток.

С целью фотосенсибилизации пациенткам вводился раствор радахлорина 60 мг (2 флакона) на 200,0 физиологического раствора внутривенно капельно в течение 30 мин в затемненном помещении; су-прастин 1.0 внутримышечно; раствор кетанала 2.0 внутримышечно/м перед ФДТ; раствор спазгана 5.0 внутримышечно.

II этап -проводилось непосредственное лазерное облучение культи шейки матки с помощью лазерного аппарата Латус-2, световода с макролинзой; плотность энергии лазерного облучения – 300 Дж/см², плотность мощности на выходе 1500 Вт. Время экспозиции на 1 поле 15 мин. Диаметр 1 поля 4 см. и эндоскопически с цилиндрическим диффузором, время экспозиции 15 мин. При лечении лейкоплакии вульвы – диаметр поля 3 см, время экспозиции 10 минут на 1 поле, плотность мощности на выходе 1000 Вт. Световой режим соблюдался в течение 36 часов.

Противоопухолевая эффективность ФДТ оценивалась на основании диагностического алгоритма, включающего кольпоскопическое, вульвоскопию, цитологическое исследования через каждые 3 мес, и углубленного обследования шейки матки через один год после лечения – цервикоскопия с кюретажем цервикального канала и по необходимости – биопсия шейки матки. Сроки наблюдения составили от 3 до 18 мес.

Результаты. ФДТ при лечении преинвазивного рака шейки матки, грубой лейкоплакии вульвы считалась эффективной при наступлении полной клинической ремиссии. По данным кольпоскопии, вульвоскопии и цитологического исследования полная регрессия после ФДТ в исследуемой группе пациенток была достигнута у 17 женщин из 21 (80%), рецидивирование процесса имело место у 4 (20%) пациенток. Полная регрессия клинических проявлений грубой лейкоплакии вульвы была достигнута в 100 %.

Выводы. Фотодинамическая терапия после диатермокоагуляции у пациенток с carcinoma in situ отражает профилактическую направленность фотодинамического воздействия в отношении развития рецидивов заболевания. Применение фотодинамической терапии при фоновой патологии вульвы показало 100% эффективность с полной регрессией клинических проявлений.

Фотодинамическая терапия carcinoma in situ шейки матки является методом органосохраняющего лечения с воздействием не только на патологический эпителий, но и на этиологический фактор канцерогенеза шейки матки, что позволяет в ряде случаев не только излечить пациентку, но и способствует полноценной медицинской и социальной реабилитации женщины. Использование фотодинамической терапии при лечении фоновой патологии вульвы доказало свою эффективность и является на сегодняшний день методом выбора в лечении данного контингента больных. Увеличивающийся рост пациенток молодого возраста с клиническими проявлениями лейкоплакии вульвы требует

поиска новых органосохраняющих методов лечения фоновой патологии наружных половых органов.

Метод отличается щадящим воздействием на шейку матки. Простота выполнения ФДТ позволяет использовать данный метод лечения в амбулаторных условиях и активно внедрять его в клиническую практику врача – онколога.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТА С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ СИНХРОННЫМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ПИЩЕВОДА И ВЕРХНЕДОЛЕВОГО БРОНХА

**Зинченко С.В.^{1,2}, Иванов А.И.², Билялов А.И.¹,
Карамаликов С.А.², Мингалимова Е.Ю.²**

¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», Казань, Россия

Цель. Целью является описание клинического случая эффективного использования фотодинамической терапии, как метода выбора, у пациента с синхронным метастатическим раком пищевода и верхнедолевого бронха справа.

Материалы и методы. Пациент В., 68 лет наблюдается в ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ» с декабря 2011г. с диагнозом: Рак гортани Т3N1M0. Состояние после комплексного лечения. На осмотре в январе 2017г. в гортани без рецидива, но диагностированы два синхронных плоскоклеточных рака пищевода и верхнедолевого бронха справа с метастазами в надпочечники и забрюшинные лимфоузлы. По данному поводу назначена паллиативная химиотерапия этопозидом в монорежиме, решено дополнить лечение фотодинамической терапией (ФДТ). ФДТ проводилось аппаратом «Латус» 662 нм с использованием торцевого световода диаметром 400 мкм, с мощностью выходного пучка 1,4 Вт в постоянном режиме, экспозиция 5-8 мин. Фотосенсибилизатор – радахлорин, 1 мг/кг массы тела. Первая процедура проводилась на пищеводе, затем на бронхе, спустя 3 недели, без общей анестезии. Две последующие с интервалами в 2 мес. в условиях внутривенного наркоза одновременно на бронх и пищевод.

Результаты. По результатам фиброэзофаго- и бронхоскопии через 1 мес. отмечен выраженный терапевтический эффект, заключавшийся в уменьшении размеров опухолей. Спустя 6 месяцев отмечена стойкая стабилизация синхронного опухолевого процесса на фоне системной монотерапии этопозидом и трехкратной эндоскопической фотодинамической терапии опухолей пищевода и бронха.

Выводы. Таким образом, фотодинамическая терапия при распространенных опухолях пищевода и легких является методом выбора паллиативной терапии, что позволяет достичь хороших показателей выживаемости при высоком качестве жизни.

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ ОПУХОЛИ КЛАТСКАИНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВНУТРИПРОТОВОКОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И РЕГИОНАРНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Польсало В.Н., Гапбаров А.Ч., Полехин А.С., Гранов Д.А.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Цель. Оценить результаты лечения пациентов с нерезектабельной опухолью Клатскина с применением ФДТ и РХТ.

Материалы и методы. В РНЦРХТ с сентября 2013 г по март 2018 г пролечен 31 пациент с опухолью Клатскина. Средний возраст составил 60 ± 3 года. У 28 пациентов (90 %) опухоль внепеченочных желчных протоков была диагностирована в III и IV стадиях (TNM Классификация, 7-е издание). По расположению и распространенности поражения желчных протоков (классификация Bismuth-Corlett) опухоли подразделялись на следующие варианты: II тип – 3 пациента, III (a, b) тип – 11, IV тип – 17. Всего выполнено 176 сеансов ФДТ и 142 цикла РХТ. Двум пациентам лечение выполнялось по поводу рецидива опухоли после резекции внепеченочных желчных протоков и печени, проявившегося механической желтухой. В четырех случаях проводилась только внутривнутрипротоковая ФДТ (34 сеанса) в связи с длительным холестазом и рецидивирующим холангитом. Радикальные оперативные вмешательства не проводились в связи с тяжестью соматического состояния больных или опухолевой инвазией магистральных сосудов ворот печени, установленной по данным прямой висцеральной ангиографии. Морфологическая верификация опухолей осуществлялась путем выполнения внутривнутрипротоковой биопсии новообразований эндоскопическими щипцами, заведенными до уровня обструкции под рентгеноскопическим контролем.

Результаты. При проведении регионарной химиотерапии побочные действия были обусловлены неравномерностью перфузии и распределения препарата, спазмом артерий и выражались в появлении тошноты и рвоты в 2 случаях (6%), различной интенсивности абдоминальных болей в течение первых трех суток в 8 случаях (24 %), купирующихся введением

антиэметиков, анальгетиков, спазмолитиков. При внутривнутрипротоковой ФДТ у 1 пациента (3 %), ввиду нарушения светового режима, отмечалась длительная кожная фототоксичность, по типу витилиго. Умерли в сроки от 8 до 42 мес 22 (70.9%) пациента. Одна пациентка прожила 42 мес от момента выявления механической желтухи и проведенной эксплоративной лапаротомии. Живы в сроки от 5 до 29 мес 9 (29.0%) больных. Одному пациенту в связи с полным ответом на комбинированное лечение, после ранее выполненных двух эксплоративных лапаротомий по поводу опухоли Клатскина (Bis IV) спустя 13 мес проводимого комбинированного лечения, с использованием ФДТ и РХТ, была выполнена ортотопическая трансплантация печени от трупного донора. Спустя 13 мес после проведенной операции признаков прогрессирования основного заболевания отмечено не было. Медиана выживаемости составила 21 мес, средняя продолжительность жизни 15.4 ± 0.8 мес. Однолетняя выживаемость – 74%, двухлетняя – 22%, трехлетняя – 4%. Выживаемость пациентов (по Kaplan-Meier) 18 мес.

Выводы. Комбинация методов локорегионарного лечения нерезектабельных опухолей Клатскина с применением внутривнутрипротоковой ФДТ и РХТ улучшает прогноз заболевания и качество жизни пациентов, а также увеличивает медиану выживаемости, среднюю продолжительность жизни. Внутривнутрипротоковая ФДТ может являться единственным безопасным методом противоопухолевого воздействия при выраженной сопутствующей патологии или наличии осложнений основного заболевания (холестаз, холангит, дисфункция печени).

ОЦЕНКА СВЕТОПРОПУСКАНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ НА ЭТАПЕ РАЗРАБОТКИ СПОСОБА ФДТ ЭНДОМЕТРИТА

Абрамова Е.И.¹, Никонов С.Д.^{1,2}, Пасман Н.М.^{1,2}

¹ООО Клиника профессора Пасман

²Новосибирский государственный университет (НГУ) АНО «Сибирский центр лазерной медицины», г. Новосибирск

Цель. Хронический эндометрит является причиной бесплодия и невынашивания беременности, неудач ЭКО. В этиологической структуре ХЭ преобладают вирусная и условно-патогенная флора, микробные ассоциации, а также аутоиммунный компонент. Известные бактерицидные и противовирусные свойства ФДТ нашли применение в технологиях лечения раневых инфекций, парадонтита, вирусной инактивации донорской плазмы, которые могут стать прототипами для санирующей ФДТ эндометрита.

В условиях экспериментов *ex vivo* оценить светопропускание функциональным слоем эндометрия после локальной фотосенсибилизации.

Материалы и методы. Образцы соскобов нативного и фотосенсибилизированного эндометрия ($n=20$); диодный лазер Латус (ООО «Аткус», Россия), излучающий на длине волны 662 нм; фотосенсибилизатор Радахлорин в концентрации 0,1%; измеритель оптической мощности ИМ-2 (ООО «Аткус», Россия); кварцполимерный световод сечением 0,4мм с торцевым излучением. Для сравнения светопропускания нативного и фотосенсибилизированного эндометрия 20 из 40 образцов подвергли аппликационной фотосенсибилизации Радахлорином. На предметное стекло размещался образец соскоба эндометрия и накрывался покровным стеклом. Подготовленный образец располагали на оптическом входе измерителя оптической мощности ИМ-2. От лазерного генератора посредством световода контактным способом подавалось излучение заданных мощностей 100, 300, 500мВт через покровное стекло на поверхность образца с одновременным измерением оптической мощности на приборе и регистрацией результатов в таблице Excel. Полученные данные подвергали статистической обработке, вычисляя средние величины и ошибки средней.

Результаты. Во всех изученных образцах нативного и фотосенсибилизированного эндометрия зарегистрировано одинаковое поглощение световой энергии и идентичное светопропускание. Светопропускание эндометрия составляло 50% от исходной мощности энергии, подаваемой на образцы.

Выводы. Для генерации бактерицидного фотодинамического эффекта на эндометрии необходимая доза светового излучения 30-40 Дж/см² достижима при подаче на поверхность сенсбилизированного эндометрия излучения мощностью 0,3 Вт без риска фотодеструкции базального слоя.

ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА И ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Козлов С.В., Морятов А.А., Каганов О.И., Орлов А.Е., Кассиров Д.А.
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России РФ, Самара

Цель. Изучить возможности методов флуоресцентной диагностики (ФД) и паллиативной фотодинамической терапии (ФДТ) злокачественной меланомы кожи.

Материал и методы. Меланома кожи является одной из наиболее агрессивных опухолей при этом в большинстве стран мира и в России отмечается устойчивый рост заболеваемости ежегодно на 4 – 7%. Ранняя диагностика меланомы в горизонтальной фазе роста, увеличивает показатели 5 летней 1 / 2 выживаемости до 95-98%. Для дифференциальной диа-

гностики пигментных новообразований кожи использовали методики флуоресцентной дерматоскопии и локальной спектрометрии. Применялись современные отечественные фотосенсибилизаторы (ФС), ФД и локальная спектрометрия выполнены у 32 больных с диагнозом «меланома кожи» и у 16 пациентов с меланоцитарными невусами.

Результаты. Индекс накопления ФС окружающей коже составил $0,6 \pm 0,07$ ОЕ, а при меланоцитарных невусах – $0,8 \pm 0,06$, в опухоли индекс накопления составил $2,4 \pm 0,10$ относительных единиц, что достоверно выше.

Выводы. Индекс накопления ФС коже ниже чем в меланоцитарном невусе.

МЕТОД ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Перетрухин А.А., Карнаух П.А., Гюлов Х.Я., Важенин А.В., Яйцев С.В.

ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», отделение онкологическое урологическое, г. Челябинск

Цель. Оценить эффективность лечения больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (НМИ-РМП), получивших лечение комбинированным методом- трансуретральной резекции и фотодинамической терапии (ТУР и ФДТ).

Материалы и методы. В онкологическом отделении урологическом ГБУЗ «ЧОКЦОиЯМ» с 2012 г. по настоящее время используется комбинация ТУР – мочевого пузыря и ФДТ в лечении больных с НМИ-РМП. Данным методом пролечено 406 пациентов. Проведен анализ историй болезни 273 пациентов. Среди них 90,8% (248) – мужчины, 9,2% (25) – женщины. Средний возраст – 60 (± 7) лет. Распределение больных на прогностические группы: – низкий риск 3% ($n=7$), – средний риск 92% ($n=252$), – высокий риск 5% ($n=14$). Диагноз у всех пациентов верифицирован морфологически – в 100% НМИ переходно-клеточный рак. Критерии включения в лечение: НМИ – РМП (T_a, T₁N₀M₀) – первичные больные (после ТУР и однократного введения митомицина); больные с рецидивами, перенесшие разные виды внутрипузырной терапии и хирургического лечения (ТУР и митомицин, БЦЖ-терапия).

Критерии исключения: мышечно-инвазивный РМП (T_{2a}-в, T₃N_xM_x); больные, имеющие отягощенный соматический статус; тяжелые аллергические реакции; иммунодефицитные состояния, кахексия, метастазирование опухоли.

Результаты. Оценка результатов лечения производится по общепринятым стандартам через 3, 6, 12,

18, 24 месяцев. Онкоспецифическая выживаемость. Медианы нет, т.к. выживаемость выше 50%. На 1 год $95,8 \pm 1,2\%$, на 3 года $80,4 \pm 2,6\%$, на 5 лет $75,9 \pm 3,0$. Безрецидивная выживаемость. Медиана 39 месяцев на 1 год $93,5 \pm 1,5\%$, на 3 года $54,8 \pm 3,6\%$, на 5 лет $43,5 \pm 3,9$.

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

ОПЫТ ПАЛЛИАТИВНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАННЕМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

**Юсупов И.М., Важенин А.В., Кулаев К.И.,
Зуйков К.С., Пушкарев Е.А., Попова И.А.**

ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Россия, Челябинск

Цель. Оценить клинические результаты лечения больных ранним раком желудка методом фотодинамической терапии в Челябинском областном клиническом онкологическом диспансере.

Материалы и методы. Всего в период с 2014 года по 2017 год 4 пациента были признаны неоперабельными в связи с тяжелой сопутствующей патологией и преклонным возрастом. Всем им была проведена ФДТ. Сеансы проводились в условиях эндоскопического отделения. Пациенты выписывались из стационара с рекомендациями о ФГС контроле через 1 мес.

Результаты. Всего пролечено 2 мужчин и 2 женщин. Возраст на момент лечения от 74 до 91 года. Средний возраст 80 лет. Причиной отказа от хирургического лечения у всех больных была выраженная сопутствующая патология. Во всех случаях опухоль располагалась в теле желудка в разных его отделах. Размеры опухоли по данным ФГС составляли от 0,5 до 2,5 см. По гистологические характеристики во всех случаях была верифицирована аденокарцинома. Во время проведения всех сеансов ФДТ не было отмечено клинически значимых осложнений. У пациентов нам удалось достичь полной резорбции опухоли. Безрецидивный период течения опухолевого процесса составил $14 \pm 1,4$ мес.

Выводы. ФДТ является эффективным методом лечения больных ранним раком желудка, в случаях невозможности проведения радикального хирургиче-

ского лечения у пациентов с выраженной сопутствующей патологией. ФДТ безопасный метод лечения, имеющий небольшой процент осложнений, имеет возможность проводить повторные сеансы в случае рецидива заболевания.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕЛАНМОЙ КОЖИ

**Мяснянкин М.Ю.¹, Гельфонд М.Л.², Балдуева И.А.²,
Анисимов В.В.², Иванцов А.О.²**

¹НИЦ «Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Россия

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрав РФ, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Оценка лечебного патоморфоза и клинической эффективности, комбинированной с хирургическим лечением неоадьювантной фотодинамической терапии (неоФДТ) у больных меланомой кожи.

Материалы и методы. Проанализированы данные о 460 больных меланомой кожи (пациенты I-III стадии). В основную группу включено 55 пациентов, у которых до хирургического лечения проведена неоФДТ (лазер «Латус» с длиной волны 662 нм, мощность на выходе 1,25 Вт, плотность мощности излучения на поверхности опухоли $0,15 \text{ Вт/см}^2$, доза фотосенсибилизатора («радахлорин») 50,0 мг, общая поглощенная световая доза 300 Дж/см^2); в контрольную – 405 больных, которым выполнено только оперативное лечение. Достоверных различий между группами по полу, возрасту, клинико-морфологическим характеристикам, стадии заболевания не было. Оценка иммунокомпетентных клеток в крови проводилась до лечения, через 7 дней после операции на проточном цитофлуориметре BD FACSCalibur (tm) (BD Biosciense). Проведено ИГХ исследование с SOX10, маркеров локального Т-клеточного иммунного звена (Т-хелперов CD4, Т-киллеров CD8), апоптотической гибели (bcl2, p53), деструкции сосудов (CD31). Отдаленные результаты лечения были изучены с помощью метода множительных оценок Kaplan-Meier.

Результаты. Показатели 3-х и 5-летней общей выживаемости у пациентов основной группы составили 96% и 76%, тогда как у контрольной группы пациентов – 72% и 62%, соответственно, ($p=0,02$). При анализе иммунного статуса в 1-й, в отличие от группы сравнения, выявлено статистически значимое повышение содержания иммунокомпетентных клеток: CD3⁺CD19⁺ ($p=0,019$), CD3⁺CD8⁺ ($p=0,026$), CD3⁺CD4⁺HLADR⁺ ($p=0,05$), CD3⁺CD16⁺ CD56⁺ ($p=0,002$), CD19⁺CD3⁺ ($p=0,021$). На срезах, иммуноокрашенных

на CD31, отчетливо определялась выраженная неоднородность распределения в перитуморальной области кровеносных сосудов. Положительный результат окрашивания p53 выявлен в 23%, bcl2-75% случаях. Среднее содержание в перитуморальной области опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) CD4+ и CD8+, 357 и 423.

Выводы. Фотодинамическое действие обусловлено разрушением сосудистого русла, быстрым ингибированием пролиферативной активности и девитализацией опухолевых клеток путем апоптоза и некроза, локальной иммуномодуляцией, способствует активации Т- и В-клеточного звена иммунной системы. Применение неоФДТ с последующим хирургическим лечением у больных меланомой кожи улучшает 5-летний прогноз заболевания.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ КАК ВОЗМОЖНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЖЕЛУДКА И ПРЯМОЙ КИШКИ

Гюлов Х.Я., Султанбутова С.А, Манцырев Е.О., Антонов А.А., Устинов А.Н., Коростелев А.М.

Государственное Бюджетное Учреждение здравоохранения «Челябинский Областной Клинический Центр Онкологии и Ядерной Медицины» Министерства здравоохранения Челябинской области, г. Челябинск, Россия

Цель. Определить эффективность и место фотодинамической терапии в лечении больных со злокачественными новообразованиями желудка и прямой кишки, когда специальные методы лечения исчерпаны или из-за коморбидного статуса, распространенности опухолевого процесса невозможны специальные методы лечения (хирургического лечение, лучевая терапия, химиотерапия).

Материалы и методы. С декабря 2003 года в Центре Фотодинамической терапии Челябинского Областного Клинического Центра Онкологии и Ядерной Медицины ежегодно проводятся около 1000 сеансов ФДТ. За последние три года (с 2014 по 2017 гг.) проведено 192 сеанса ФДТ больным раком желудка и 53 сеанса ФТД пациентам с раком прямой кишки, которым ФТД является единственным возможным методом лечения. Распределение пациентов по возрасту: от 41 до 83 лет. В Центре ФТД ЧОК-ЦОИЯМ используются фотосенсибилизаторы 2-го поколения Радахлорин и Фотолон, производства РУП «БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ». В качестве источника лазерного излучения использовался аппарат «Милон-Лахта» (Группа компаний МИЛОН, Россия) и «Аткус» (ЗАО «Полупроводниковые приборы», Россия) с длиной волны 662 нм и выходной мощностью до 3.0 Вт.

Доза лазерного облучения за один сеанс составляла 50-100 Дж/см², при плотности мощности 100-300 Вт/см². Для проведения внутрисосудистой ФДТ у представленной группы пациентов использовалась видеоэндоскопическая аппаратура для подведения световода к заинтересованной области.

Результаты. Оценка эффективности проводимого лечения осуществлялась непосредственно после окончания каждого сеанса ФДТ и через 1-1,5 мес. Во всех случаях диагноз злокачественного новообразования был морфологически верифицирован. Планирование лечения проводилось на догоспитальном этапе в ходе консилиума в составе онколога, химиотерапевта, радиолога с привлечением специалиста Центра ФДТ. При наблюдении пациентов, подвергшихся ФДТ злокачественных новообразований желудка и прямой кишки, осложнений не было. Нежелательных побочных, в том числе аллергических, реакции на введение используемых фотосенсибилизаторов не было. Наблюдения за пациентами велось на протяжении от 1 месяца до 2,5 лет. У пациентов клинически установлены положительные эффекты ФДТ: отсутствие распада опухоли и связанного с этим явлением кровотечения из опухоли, частичная реканализация просвета пораженного полого органа. Достижение подобных лечебных эффектов позволило в том числе избежать экстренных хирургических вмешательств у представленной группы пациентов.

Выводы. Таким образом, ФДТ как единственно возможным методом лечения у пациентов со злокачественными новообразованиями желудка и прямой кишки, которым в силу коморбидного статуса и распространенности опухолевого процесса проведение хирургического лечения, лучевой терапии и химиотерапии невозможно, имеет большие перспективы, позволяет добиться клинического улучшения, избежать тяжелых локальных осложнений опухолевого процесса, и в совокупности с адекватной симптоматической терапией улучшает качество жизни пациентов.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ КАК МЕТОД ЛОКАЛЬНОГО КОНТРОЛЯ У БОЛЬНЫХ САРКОМОЙ КАПОШИ

Шаназаров Н.А.^{1,2}, Ахетов А.А.¹, Сейдалин Н.К.¹, Ташпулатов Т.Б.²

¹ РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан», г. Астана, Казахстан

² Медицинский Университет «Астана», г. Астана, Казахстан

Цель. Изучить эффективность фотодинамической терапии в качестве метода локального контроля саркомы Капоши.

Материалы и методы. Саркома Капоши (ангиосаркома Капоши, множественная идиопатическая геморрагическая саркома) – системное опухолевое многоочаговое заболевание сосудистого генеза с преимущественным поражением кожи, лимфатических узлов и внутренних органов. Саркома Капоши (СК) является новообразованием эндотелиальной природы. У лиц без иммунодефицита, заболеваемость саркомой Капоши, у мужчин превышает заболеваемость среди женщин в 3 – 4 раза. Мужчины заболевают чаще в возрасте 35-39 лет, женщины в 25-39 лет. Наиболее часто, саркома Капоши поражает кожные покровы. Очаги поражения представляют собой пятна, узелки или опухолеподобные элементы: инфильтративные бляшки различных размеров и форм, с папилломатозными разрастаниями. Появление очагов сопровождается болью, жжением в узлах, инфильтратах. При изъязвлении очагов, болевой синдром усиливается. Боль носит пароксизмальный или постоянный характер, усиливающийся в ночное время. Возможно, нарушение функции подлежащих суставов связанное с отеком и инфильтрацией периартикулярных тканей. Поражения кожи или слизистых оболочек может встречаться в любой анатомической зоне. Чаще поражаются нижние конечности, очаги поражения носят множественный, симметричный характер. Опухолевые элементы, от красновато-синюшного до темно-бурого цвета, имеют шаровидную форму от 0,5 до 2 см. в диаметре и возвышаются над окружающей кожей, с четкими границами, обычно безболезненные при пальпации.

Основной целью лечения больных саркомой Капоши, является уменьшение симптомов и предотвращение прогрессирования заболевания. При положительном ответе на лечения, возможен перевод острой или подострой формы заболевания в хроническую с достижением длительной ремиссии и повышением качества жизни больного. За период 22 месяца, в центре фотодинамической терапии Боольницы медицинского центра управления делами Президента РК г. Астана, проведено местное лечение 4 пациентов с саркомой Капоши. Все пациенты мужчины. Средний возраст пациентов на момент обращения составил 49 лет. Очаги поражения локализовались на верхних и нижних конечностях, промежности, половом члене. Общее количество пораженных участков составило 190, их них: левая верхняя конечность – 21, правая верхняя конечность – 7, туловище – 34, левая нижняя конечность – 48, правая нижняя конечность – 65, кожа мошонки – 8, половой член – 7. Фотодинамическая терапия (ФДТ), проводилась по следующей методике: за 3 часа до проведения сеанса ФДТ, внутривенно вводился раствор «Фотолон» из расчета 2,5—3,0 мг/кг. массы тела. Через 2 часа после инфузии, проводилась внутривенная лазерная фотомодификация крови. Затем, в пораженные участки, проводилось инъекционное введение 1 мл. раствора «Фотолон» с раствором

Лидокаина 2 % – 1,0 мл. Образования кожи, обрабатывались лазерным излучением интерстициально и дистанционно.

Результаты. После проведения 1 курса лечения у 4 (100%) пациентов достигнута полная ремиссия без локальных рецидивов (контроль через 1, 3, 6 мес.). У всех пациентов, при контрольном осмотре через 3 месяца, отмечен продолженный рост очагов, не подвергавшихся локальному воздействию фотодинамической терапии. Всем пациентам проведены повторные курсы ФДТ на очаги с продолженным ростом. При проведении ФДТ, сразу после облучения, отмечалась постепенно нарастающая реакция эксудации серозной жидкости с поверхности опухоли и изменение ее окраски на синевато-черную, а также отек и гиперемия окружающих тканей. Через 2-3 дня, на месте фотодеструкции начиналось формирование корочек, которые самостоятельно отторгались на 14 – 21е сутки. Через 2 месяца на месте опухоли отмечалась здоровая кожа. Ни у одного пациента не отмечены системные осложнения и побочные явления.

Выводы. Фотодинамическая терапия является эффективным методом локального контроля проявлений саркомы Капоши, без системных осложнений и побочных эффектов, с возможностью проведения неограниченного числа курсов.

ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Кунин И.С., Стрельченко О.В., Зарипов М.М. Ложкин В.В., Юров М.А.

ФГБУЗ СОМЦ ФМБА России, г. Новосибирск

Цель. Рак мочевого пузыря является одной из актуальных проблем современной онкологии в структуре онкологической заболеваемости России. Частота рецидивирования составляет 50-70%.

Материалы и методы. Метод фотодинамической терапии (ФДТ) основан на деструкции злокачественных новообразований в результате возникновения ряда фотохимических реакций.

В урологическом отделении ФГБУЗ СОМЦ ФМБА России с января 2016г по май 2018г проведено лечение 54 пациентам в объеме ТУР мочевого пузыря с интраоперационной фотодинамической терапией. Структура пациентов из 54 пациентов 17 женщины 37 мужчины, в возрасте от 50 до 92 лет (средний возраст 67,07±3,89). Отбор пациентов для оперативного лечения по данной методике проходил по следующим критериям: 1 – немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря гистологически верифицирован-

ный (степень дифференцировки G1-G3) 2 – размеры опухолей мочевого пузыря до 3 см; 3 – полифокальные (29 случаев) и солидные опухоли (25 случаев) 4 – расположение опухолей по задней стенке, области треугольника Лъето, боковым стенкам, верхушки, передней стенки мочевого пузыря. Пациентам за 2,5 часа до оперативного лечения вводился препарат Радахлорин 3,5 мг/мл из расчета 1,2мг на 1 кг веса внутривенной инфузией на 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида в течении 30 минут. В операционной в режиме PDD была осмотрена слизистая мочевого пузыря, в области опухолевых изменений отмечалось свечение фиолетового цвета. Проведена “стандартная” ТУР мочевого пузыря с интраоперационным облучением зон резекции цилиндрическим диффузором. Фотодинамическая терапия с помощью диодного лазера Лахта Милон с длиной волны 662 нм, выходной мощностью 1 Ватт, плотность энергии светового потока 220-240 Дж/см².

Результаты. Проводилась контрольная цистоскопия в интервалы 3,6, 9 месяцев после операции. Безрецидивное течение отмечалось на протяжении 9 месяцев у пациентов с солидными образованиями мочевого пузыря 19 из 25 дифференцировка опухолей G2-3. У пациентов с полифокальными опухолями мочевого пузыря безрецидивное течение отмечалось на протяжении 9 месяцев в 18 из 29 случаев, дифференцировка опухолей G2-3. В данной группе пациентов дифференцировка опухолей с рецидивным течением G1-2.

Выводы. ФДТ в сочетании с хирургическим вмешательством – эффективный метод в комплексном лечении мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря. Объективный ответ – 68,5% Рецидивирование – 31,5%. В группе солитарных опухолей – рецидив отмечен реже. Эффективность выше при дифференцировке опухоли G2-3, чем G1. Средняя продолжительность пребывания – 11±1,01 сут. Продолжительность дренирования МП – 1,4±0,12 сут. Дизурия в течении суток – 5,6% случаев. Обострение инфекции – нет.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА «РАДАХЛОРИН» ПРИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ В УСЛОВИЯХ ТОМСКОГО ОБЛАСТНОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА

Мазейна С.Ф., Ена И.И., Шкатов Д.А., Ховари Л.А.,
Ковальский С.В., Ли Н.А., Трубоченко А.А.,
Воронов В.А.
ОГАУЗ «Томский областной онкологический
диспансер», Томск, Россия

Цель работы. Оценка применения фотосенсибилизатора «Радахлорин» в лечении рака различных локализаций.

Материал и методы. Настоящее исследование основано на ретроспективном анализе лечения с применением ФДТ 694 пациентов. В общей сложности, пациенты получили 698 курсов ФДТ, 557 пациентов с поражением кожи получили 600 курсов ФДТ, из них при меланоме – 18, плоскоклеточном раке – 10. При раке мочевого пузыря – 82 пациента получили 92 курса ФДТ. При раке желудка 5 пациентов с интраоперационной ФДТ. Эндоскопическая ФДТ опухоли бронхов – 3 пациента. Фотодинамическая терапия при заболеваниях пищевода – 2 пациента. Возраст пациентов от 56 до 89 лет. Использовался лазерный аппарат для ФДТ ЛАХТА-МИЛОН с длиной волны 662±3 нм, фотосенсибилизатор второго поколения «Радахлорин».

Результаты. Из побочных эффектов фотосенсибилизатора второго поколения «Радахлорин» отмечалось у пациентов старше 70 лет в 11% случаев при полном соблюдении стандарта введения отмечалось развитие кратковременного гипертонического криза который купировался стандартной гипотензивной терапией в течение 15 мин на фоне снижения темпа инфузии. Гиперэргическая реакция наблюдалась всего лишь у 1 пациента, купирована введением антигистаминных препаратов.

При опухолях кожи повторное применение ФДТ понадобилось в 20 случаях, при меланоме кожи повторное применение ФДТ потребовалось в 6 случаях. При раке мочевого пузыря ТУР в сочетании с ФДТ и флуоресцентной диагностикой при мультифокальном росте позволил снизить количество рецидивов на 12,5%.

Выводы. ФДТ с фотосенсибилизатором «Радахлорин» является безусловно эффективным методом лечения злокачественных новообразований различной локализации с минимальным количеством побочных эффектов при условии соблюдения инструкции производителя. Введение метода ФДТ в арсенал оказываемой медицинской помощи ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», позволил оказывать специализированную высокотехнологическую медицинскую помощь пациентам различных возрастных групп с эпителиальными опухолями.

АНТИМИКРОБНАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЕРИТОНИТОМ

Дарвин В.В.¹, Каримов И.М.¹, Волкивский А.Б.²
¹БУ ВО «Сургутский государственный университет»,
г. Сургут

²БУ «Сургутская окружная клиническая больница», г. Сургут

Цель. Оценить эффективность применения анти-микробной фотодинамической терапии в лечении распространенного перитонита на основе анализа собственного опыта применения данной технологии.

Материал и методы. Был проведен анализ результатов лечения пациентов с распространенным перитонитом, пролеченных на базе Сургутской окружной клинической больницы. Пациентам основной группы (7 пациентов) интраоперационно проведен сеанс фотодинамической терапии. Пациентам контрольной группы (163 пациента) проведена традиционная санация брюшной полости. Пациентам основной группы параллельно с проводимой предоперационной подготовкой, за 1-1,5 часа до оперативного вмешательства внутривенно вводился фотосенсибилизатор (Радахлорин) в дозировке 1 мг/кг массы тела с последующей обработкой брюшины лазерным излучением при помощи аппарата Лахта-Милон (ООО «МИЛОН лазер», Санкт-Петербург) с длиной волны 662 нм, плотность энергии 25 Дж/см².

Результаты. В контрольной группе послеоперационная летальность 26,7%. Среди выживших частота послеоперационных осложнений составила 36,45%: В основной группе умер 1 больной, послеоперационная летальность 14,2%. Среди выживших частота послеоперационных осложнений составила 28,57%.

Выводы. Применение метода фотодинамической терапии при распространенном перитоните позволяет снизить частоту и тяжесть послеоперационных осложнений, послеоперационную летальность. Учитывая небольшое количество наблюдений, метод нуждается в дальнейшем изучении, однако, промежуточные результаты исследования позволяют сделать вывод о перспективности его использования.

ИНТРАОПЕРАЦИОННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Творогов Д.А., Акимов В.П., Кащенко В.А., Крикунов Д.Ю.

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрав России, Санкт-Петербург. Кафедра хирургии им. Н. Д. Монастырского, Россия

Цель. Оценка возможности использования интраоперационной фотодинамической терапии (ФДТ) при КРР.

Материалы и методы. Колоректальный рак (КРР) является одной из наиболее распространенных форм злокачественных опухолей. Каждый год в мире регистрируется около 750-800 тысяч больных данным видом рака. В России показатели заболеваемости составляют – 8-12 случаев на 100 тысяч населения. По смертности в РФ КРР занимает третье место среди всех форм рака. В исследование было включено 16 больных с диагнозом: Сг ободочной кишки. Средний возраст больных – 60±2,5 лет. Мужчин -10 пациентов; женщин – 6. Для ФДТ применяли радахлорин – фотосенсибилизатор хлоринового ряда. Из расчета 1-1.2 мг/кг массы тела, растворяли в 200 мл 0,9%NaCl и вводили в/в капельно в течение 30 мин. Затем, через 1,5-2 ч после введения радахлорина выполняли сеанс ФДТ с помощью лазерного аппарата, генерирующего излучение с длиной волны 661–662 нм. Последовательно, с нескольких световых полей производили обработку всех свободных участков брюшной полости.

Результаты. В условиях ФГБУЗ КБ № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России на лечении находились 9 пациентов с диагнозом: Сг ободочной кишки, которым была применена интраоперационная ФДТ. Оперативные вмешательства выполнялись после обследования и предоперационной подготовки. ФКС: Сг ободочной кишки. Результаты гистологии: аденокарцинома толстой кишки. После выполнения оперативного вмешательства (расширенной право-; левосторонней гемиколэктомии с расширенной лимфаденэктомией) выполнялась интраоперационная ФДТ по ранее описанной методике. Послеоперационных осложнений не было. Период послеоперационного наблюдения составил от 5 до 36 месяцев – при контрольных осмотрах рецидивов не выявлено.

Выводы. Использование интраоперационной ФДТ у больных КРР перспективно. За период наблюдения в среднем составляющий 20 месяцев – рецидивов отмечено не было. Однако небольшое количество пациентов и довольно короткий период послеоперационного наблюдения пока не позволяют сделать окончательные выводы об эффективности применения ФДТ у этой категории пациентов, что требует дальнейшего ее изучения.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Павелец К.В., Костина Ю.Д., Русанов Д.С., Федорова П.С., Флоровский Г.Н.

Кафедра факультетской хирургии им. проф. Русанова А.А. ГБОУ ВПО СПбГПМУ, ГБУЗ СПб «Мариинская больница», Санкт-Петербург

Цель. Сравнить отдаленные результаты хирургического лечения больных раком головки поджелудочной железы с применением интраоперационной ФДТ и результаты оперативных вмешательств без использования данной методики.

Материалы и методы. В 6 хирургическом отделении ГБУЗ СПб «Мариинская больница» за период с 2011-2016гг. пролечено 144 больных раком головки поджелудочной железы. Из них 96 в возрасте от 33 до 84 лет (средний возраст $62,1 \pm 2,2$ лет), подвергшихся хирургическому лечению (пилоруссохраняющая ПДР с расширенной лимфодиссекцией) и интраоперационная ФДТ. Согласно классификации TNM больные исследуемой группы распределились следующим образом: T2N0-8 (8,3%), T2N1-5 (5,2%); T3N0- 42 (43,8%), T3N1-41 (42,7%). Контрольную группу составили 48 пациентов, которым выполнена радикальная операция без применения ФДТ. Для проведения ФДТ внутривенно вводился фотосенсибилизатор Радахлорин в дозе 1,5 мг/кг с последующей экспозицией 180-240 мин. Далее интраоперационно после удаления препарата и лимфодиссекции выполнялось лазерное облучение зоны лимфатических коллекторов аппаратом Фара (длина волны 661 ± 2 нм) в течении 20 мин. Также изучался цитологический материал удаленных облученных лимфоузлов.

Результаты. При сравнении отдаленных результатов данной группы больных с контрольной, отмечен рост показателей выживаемости: 6 мес 92%- по сравнению с 85% в контрольной группе; 12 мес- 60% (32% в контрольной), 24 мес- 31% (15% в контрольной группе). Также выявлены признаки апоптоза опухолевых клеток в облученных лимфоузлах. Таким образом, ФДТ позволила значительно увеличить показатели выживаемости у больных раком данной локализации.

Выводы. ФДТ является безопасным, эффективным компонентом в хирургическом лечении рака головки поджелудочной железы. Использование интраоперационной ФДТ увеличивает продолжительность жизни больных раком головки поджелудочной железы.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ (CA IN SITU)

Иванова Л.В., Алиева М.Т., Джигкаев М.А.
Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова,
кафедра и клиника акушерства и гинекологии,
Санкт-Петербург, Россия
flor-iv@mail.ru, murat-claus@live.com, maira.alieva@mail.ru

Цель. Целью настоящего исследования явилось оценка эффективности фотодинамической терапии

(ФДТ) у пациентов с ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией.

Материалы и методы. Выполнен анализ результатов лечения с 2015 года, 30 женщин с диагнозом Ca in situ, острая папилломавирусная инфекция. Возраст пациенток от 23 до 54 лет (средний возраст 38 лет). В качестве фотосенсибилизатора использовался препарат группы хлоринов еб 2-го поколения «Радахлорин» 0,35% 10 мл, который вводился внутривенно в дозе 1 мг/кг массы тела за 2-3 часа до облучения. В качестве источника излучения применялся лазерный аппарат «Лахта Милон» с длиной волны 662 нм, мощностью до 2 Вт. Облучение цервикального канала проводили с использованием кварцевого световода с цилиндрическим диффузором длиной 1-4 см, дающим матрицу света на 360°. Облучение влажной части шейки матки осуществляли с помощью макролинзы или микролинзы с диаметром светового пятна 1,5 см. Набранная плотность энергии лазерного облучения составляла 250-300 Дж/см². Динамическое наблюдение пациентов проводилось через 3,6 и 12 месяцев после проведения лечения и включало проведение расширенной кольпоскопии, забора мазков на онкоцитологию, мазков методом ПЦР на ВПЧ 16,18 и 31 типов и вирусную нагрузку с шейки матки. До проведения ФДТ всем пациентам выполнялась радиоволновая конибиопсия, у всех пациенток была подтверждена интраэпителиальная неоплазия (Ca in situ).

Результаты исследования. После проведенного сеанса ФДТ признаки цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN II), с вирусной нагрузкой 2,28x10⁸, сохранялись у 2-х пациенток (6,6%), в связи с чем выполнялся повторный курс ФДТ. Согласно тактике ведения, вторым этапом противовирусного лечения проводится иммунотерапия и патогенетическая терапия индинол-3-карбинолом в течение 3-х месяцев.

Выводы. ФДТ является методом выбора в не хирургическом лечении Ca in situ в сочетании с ВПЧ-инфекцией. ФДТ является альтернативным методом органосохраняющего лечения, воздействующим не только на патологический эпителий, но и на этиологический фактор канцерогенеза шейки матки, что позволяет не только излечить пациентку, но и способствует полноценной медицинской и социальной реабилитации женщины.

НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА КОЖИ

Странадко Е.Ф.
ФГБУ «Государственный научный центр лазерной
медицины им. О.К. Скобелкина ФМБА России»,
Москва, ул. Студенческая, д. 40, строение 1.
seph04@yandex.ru.

В России, начиная с 2007 года, рак кожи по частоте занимает первое место среди всех злокачественных опухолей. Около 90% всех злокачественных новообразований кожи составляет базальноклеточный рак (БКРК). Наиболее эффективным методом лечения БКРК признана фотодинамическая терапия (ФДТ). ФДТ обеспечивает высокую степень излечения БКРК (95-97%), хорошие и отличные косметические результаты. Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) и некоторые формы БКРК в 10-12% случаев характеризуются упорно рецидивирующим течением (УРТ), при котором ни один из традиционных методов лечения не позволяет добиться излечения. Не решена проблема лечения обширных, множественных очагов рака кожи и опухолей «неудобных» локализаций.

Задачи исследования. Оценить возможности и разработать методические подходы к проведению ФДТ рака кожи при УРТ, обширных и множественных очагах неудобных локализаций.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилась группа больных БКРК и ПКРК с УРТ, которые перенесли по 5-10 и более процедур различных видов лечения (хирургическое иссечение, близкофокусная рентгенотерапия, криодеструкция, электрокоагуляция, лазерная вапоризация и пр.). Часть больных поступила с распространенными рецидивами, соответствующими символам Т3-Т4 международной классификации. Так как возможности традиционных методов лечения у этой категории больных были исчерпаны, мы применяли ФДТ с повышенными дозами фотосенсибилизаторов, плотности энергии светового воздействия и различными вариантами подведения света (фракционное поверхностное облучение, внутритканевое и внутрисполостное подведение света). В процессе динамического наблюдения при выявлении рецидива после ФДТ размерами до 5-10 мм выполняли лазерную вапоризацию. При обширных рецидивах проводили повторные курсы ФДТ.

Результаты. ФДТ у всех больных сопровождалась терапевтическим эффектом, однако полной резорбции БКРК при УРТ после 1 курса ФДТ удалось добиться лишь в половине случаев, а при ПКРК – еще реже. Лечение методом ФДТ повторялось и иногда длилось годами. Необходимо отметить, что благодаря сосудистому механизму действия ФДТ, длительность безрецидивных интервалов при УРТ составляла от 6 месяцев до 3-6 лет.

Выводы. 1. Больные раком кожи с УРТ, при обширном и множественном поражении и неудобных локализациях не являются бесперспективными в отношении возможности специального лечения.

2. В зависимости от локализации и распространенности процесса при проведении ФДТ следует использовать все возможные методы подведения световой энергии.

3. ФДТ даже при проблемных ситуациях оказалась эффективным методом лечения и приводила к из-

лечению с длительностью безрецидивного периода более 5 лет в 30% случаев.

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ РЕКАНАЛИЗАЦИЯ ОБТУРИРУЮЩЕГО РАКА ПИЩЕВОДА

Странадко Е.Ф.¹, Шабаров В.Л.²

¹ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина ФМБА России»

²Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

Проблемы лечения рака пищевода обусловлены преобладанием больных пожилого возраста с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и высоким процентом больных с распространенным опухолевым процессом, что обуславливает невысокий процент радикального хирургического лечения (4-10%) с пятилетней выживаемостью больных после хирургического лечения, не превышающей 25%. Одногодичная летальность при раке пищевода составляет 70%. Фотодинамическая терапия (ФДТ) расширяет возможности лечения неоперабельного рака пищевода.

Цель исследования. Разработка метода эндоскопической фотодинамической реканализации распространенного обтурирующего просвета рака пищевода.

Материалы и методы. Наш опыт применения ФДТ у 54 неоперабельных больных при лечении рака пищевода позволяет сформулировать основные показания и направления применения ФДТ при этой нозологии (Табл.).

Количество больных с различными видами поражения пищевода

Патология	Число больных
Первичный рак средне-грудного отдела пищевода 1-2 ст.	2
Первичный распространенный обтурирующий рак шейного отдела пищевода 3-4 ст.	23
Первичный распространенный обтурирующий рак средне- и нижне-грудного отдела пищевода 3-4 ст.	20
Рецидив рака средне-грудного отдела пищевода после повторных реканализаций YAG-Ne лазером	4
Рецидив рака средне-грудного отдела пищевода после химио- и лучевой терапии	3
Рецидив рака в пищеводно-кишечном и пищеводно-желудочном анастомозе с переходом на нижне-грудной отдел пищевода	2
Всего	54

Обширный обтурирующий рак пищевода явился показанием к ретроградной однократной или многокурсовой эндоскопической ФДТ. При полной обтурации пищевода введение световодов с цилиндрическим диффузором осуществляли после бужирования опухолевой стриктуры по струне-проводнику под рентгено-телевизионным контролем. При наличии экзофитного компонента помимо стенозирующей опухоли, растущей в просвет пищевода, применяли метод комбинированного подведения света для ФДТ: наряду с внутриопухолевым или внутриспросветным облучением использовали поверхностное эндоскопическое облучение экзофитного компонента опухоли. Подобные варианты ФДТ применяли одновременно или поэтапно по мере достижения определенных результатов в реканализации пищевода и улучшения состояния больных.

Результаты. При раннем раке пищевода у 2 больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, послужившими противопоказанием к хирургическому лечению, достигнута полная резорбция опухоли с длительностью безрецидивного периода более 1 года и общей продолжительностью жизни более 3,5 лет. При распространенном обтурирующем просвет раке пищевода у всего больного метода ФДТ удалось добиться паллиативного эффекта: улучшения проходимости пищи по пищеводу, улучшения качества и продолжительности жизни больных. У 4 больных с рецидивом дисфагии после реканализации YAG-Ne лазером ФДТ привела к более длительной ремиссии (6-7 мес.) за счет сосудистого механизма действия ФДТ, нарушающей кровоснабжение остаточной опухоли на длительный период времени. Этот же механизм позволил достичь ремиссии у остальных больных, проходивших лечение методом ФДТ, сроком от 2 до 6 месяцев. Паллиативную эндоскопическую ФДТ применяли также при рецидиве рака в пищеводно-желудочном анастомозе после проксимальной резекции желудка и ниже-грудного отдела пищевода и в пищеводно-кишечном анастомозе после гастрэктомии с резекцией абдоминального отдела пищевода, в том числе при высоком распространении рецидивного процесса по пищеводу. Таким образом, эндоскопическая ФДТ при отсутствии абсолютных противопоказаний сочетает в себе значительную эффективность не только при раннем, но и при далеко зашедшем обтурирующем раке пищевода и способна улучшить результаты лечения этой тяжелой категории больных. ФДТ можно эффективно использовать с паллиативной целью при распространенном обтурирующем раке пищевода, при рецидиве рака в пищеводно-кишечном и пищеводно-желудочном анастомозах с переходом на ниже-грудной отдел пищевода. При рецидиве дисфагии после стентирования вследствие прорастания опухоли через стенки протеза или роста опухоли выше и ниже стента ФДТ явилась единственным возможным методом ликвидации опухолевой

стриктуры. У больных с первичным раком шейного отдела пищевода и с рецидивом рака после лучевой терапии, стентирование которым невыполнимо, ФДТ также явилась единственным применимым методом лечения. Паллиативная эндоскопическая ФДТ значительно улучшает качество и продолжительность жизни больных с обструктивными формами рака пищевода. Эффект реканализации длится 6-7 месяцев. При рецидиве дисфагии повторная ФДТ оказывает благоприятный эффект.

ЛЮМИНЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Ковалев М.И.¹, Ковалева А.М.^{1,4}, Ищенко А.И.¹, Алексеев Ю.В.², Шилов И.П.³, Вознесенский В.И.⁴, Поминальная В.М.⁴

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, контактный e-mail: kovalev03z@mail.ru

²ФГБУ «ГНЦ Лазерной медицины ФМБА России», г. Москва

³Институт Радиотехники и Электроники им. В. А. Котельникова РАН

⁴Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва, г. Москва

Введение. В РФ за 10 лет с 2005 по 2014 годы индекс заболеваемости раком шейки и тела матки увеличилась на 49% с 39,4 до 58,8 случаев на 100 000 женщин (Росстат, 2015). Разработка новых методов диагностики рака шейки матки (РШМ) остается актуальной проблемой современного здравоохранения.

Цель работы. Разработать методику диагностики РШМ с использованием иттербиевых комплексов порфиринов (ИКП) и лазерной спектродиффузиометрии.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 90 женщин, которые были разделены на 3 группы. В 1 группу вошли 30 женщин с плоскоклеточным РШМ. Диагноз верифицировали при помощи биопсии и гистологического исследования. Во 2 группу вошли 30 женщины с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями высокой степени (HSIL) по классификации Bethesda (1991). В 3-ю (контрольную) группу вошли 30 женщин без патологических изменений шейки матки. У женщин проводили измерение уровня люминесценции тканей шейки матки после их сенсibilизации ИКП. В качестве носителя ИКП использовали гель «Флюроскан». Для измерения интенсивности люминесценции тканей использовали лазерно-волоконный флуориметр, который позволяет одновременно облучать ткани лазерным излучением в диапазоне полосы Sore и измерять интенсивность люминесценции ИКП в ИК области спектра.

Результаты. Выявлены достоверные ($P < 0,001$) различия между 1, 2 и 3 группами по уровню люминесценции. Интенсивность люминесценции от тканей ШМ в 1 группе варьировала от 5 до 9 мВ, во 2-й – от 0,25 до 0,75 мВ, в 3-й – от 0,016 до 0,026 мВ.

Выводы.

1. Методика люминесцентной диагностики позволяет выявлять объективные различия между интактными и патологически измененными тканями ШМ.
2. Методика отличается высокой чувствительностью – интенсивность люминесценции при раке шейки матки увеличивается по сравнению с интактной шейкой матки в десятки раз.

РЕЗУЛЬТАТЫ ФОТОДИНАМИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПАРОДОНТОПАТОГЕНЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАРОДОНТИТА

Кречина Е.К., Ефремова Н.В., Маслова В.В., Гусева И.Е., Рассадина А.В., Мустафина Ф.К.
ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России, Москва,
e-mail: ekrechina@mail.ru

Цель исследования. Изучение антимикробной эффективности ФДТ при лечении хронического пародонтита средней степени.

Материал и методы. Проведено комплексное стоматологическое и клиничко – лабораторное обследование (ПЦР-диагностика) и последующее лечение методом ФДТ 60 человек (в возрасте от 20 до 45 лет) с диагнозом хронический пародонтит средней степени, которые были разделены на 3 группы по 20 человек в зависимости от применяемого фотопрепарата. Пациентам проводили комплексное лечение: санацию полости рта, снятие зубных отложений и кюретаж пародонтальных карманов с последующим проведением ФДТ. В первой группе ФДТ проводили с 1% раствором метиленового синего, во второй группе – с 0,5% гелем фотодитазина, в третьей – с 1% р-ром толуидинового голубого. Активацию фотопрепаратов проводили с помощью лазерного аппарата «Латус» с длиной волны 662 нм и плотностью энергии 100 Дж/см². Курс составил 4 процедуры. С помощью молекулярно – биологического метода (ПЦР-диагностика) было проведено исследование содержимого пародонтальных карманов до и после лечения для определения ДНК пародонтопатогенов: *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* (*Bacteroides forsythus*), *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*) и *Porphyromonas gingivalis* с помощью набора реактивов «Мультидент – 5». Статистическая обработка результатов проведена с использованием программ «MS Excel» и «MS Access».

Результаты. ФДТ с 0,5% гелем фотодитазина приводит к значительному снижению бактериальной нагрузки у всех пациентов обследуемой группы, в том числе к полной элиминации *P. intermedia*, *T. forsythia*. ФДТ с 1% р-ром толуидинового голубого снижает частоту выявления пигментообразующих пародонтопатогенных видов бактерий и *T. denticola*, не оказывает влияние на элиминацию *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia* и *T. forsythia* и приводит к незначительному снижению частоты идентификации *P. gingivalis* и *T. denticola*. ФДТ с 1% р-ром метиленового синего, не влияет на частоту выявления пародонтопатогенных видов бактерий у обследуемых пациентов.

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

ФДТ ПЕРВИЧНОЙ МЕЛАНОМЫ VS ШИРОКОЕ ИССЕЧЕНИЕ

Попов П.Б.

Специализированная клиника лазерной и фотодинамической терапии, Краснодар,
info@lasertherapy.ru

Способность к эпителиально-мезенхимальному переходу стволовых клеток меланомы наблюдается при толщине опухоли более 1 мм и экспоненциально нарастает с вертикальным ростом опухоли, таким образом у 80% пациентов без клинических метастазов присутствует скрытая гематогенная диссеминация. Получены данные, что даже в сторожевой лимфоузле стволовые клетки опухоли попадают гематогенным путем. Таким образом, широкое иссечение первичной опухоли, не только бесполезно в плане профилактики диссеминации меланомы, но даже контрпродуктивно, так как устраняет ингибирующее влияние первичной опухоли на рост микрометастазов, и тем самым, способствует манифестации последних. ФДТ, напротив, проявляет как местную радикальность, так и системное противоопухолевое воздействие.

Цель исследования. Сравнение эффективности ФДТ и хирургического лечения при первичной меланоме.

Материалы и методы. ФДТ было проведено 340 пациентам с морфологически верифицированной первичной меланомой кожи T1-T4 (с изъязвлениями и без) по разработанной нами и используемой с 2004 года оригинальной методике. Оценка результатов лечения проводилась путем сравнения с прогностически сопоставимыми группами пациентов, получивших хирургическое или комбинированное лечение в краевом онкодиспансере. Макс. сроки наблюдения за

пациентами, вошедшими в исследование, достигают 14 лет.

Результаты. Удалось добиться полной резорбции первичной опухоли у всех пациентов. Заживление дефекта происходило под струпом с образованием мягкого рубца. Пластика не потребовалась даже после ФДТ меланомы диаметром 15 см (!), иссекать которую хирурги не сочли возможным. Не смотря, на то, что границы полей облучения во время ФДТ лишь на несколько мм превосходили визуальные границы опухоли, локальных рецидивов в области рубцов не было отмечено. Напротив, при широком иссечении, не смотря на отступы 2-4 см, локальные рецидивы наблюдались у 8% пациентов. При толщине опухоли до 2 мм без изъязвления после ФДТ смерть от меланомы не была зарегистрирована даже по истечению 10 лет наблюдения, тогда как после широкого иссечения 10 % пациентов погибли за этот период. После проведения ФДТ при меланоммах толщиной свыше 4 мм с изъязвлением продолжительность жизни пациентов составляла от 2 до 6 лет, тогда как в группе сравнения половина больных погибала в течении 1 года после операции, и лишь 5% переживали 3 летний порог.

Заключение. ФДТ при первичной меланоме кожи является высокоэффективным методом лечения, предупреждающим развитие локальных рецидивов заболевания, даже у пациентов с неблагоприятными морфологическими характеристиками первичной опухоли, что улучшает отдаленные результаты лечения. Более высокая результативность ФДТ в сравнении с хирургическим лечением, связана с системным влиянием ФДТ на процессы диссеминации и метастазирования. ФДТ не требует пластического закрытия дефектов и позволяет проводить лечение в амбулаторном режиме, что положительно сказывается на качестве жизни пациентов и значительно снижает затраты на лечение и реабилитацию.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Попов П.Б.

Специализированная клиника лазерной и фотодинамической терапии, Краснодар, info@laserterapy.ru

Актуальность органосохраняющего лечения рака шейки матки у нерожавших пациенток репродуктивного возраста не вызывает сомнений. В этом плане представляет интерес наш 10 летний опыт применения ФДТ для лечения этого заболевания.

Цель исследования. Оценить отдаленные результаты ФДТ при раке шейки матки.

Материалы и методы. На момент публикации фдт при данной патологии было применено у 248 пациенток, 180 из них прослежено в течении 5-10 лет. В ходе подготовки к ФДТ, опухоли были верифицированы. У 32 (18,9%) пациенток выявлена инвертирующая кондилома с очагами cancer in situ . В остальных случаях был обнаружен инвазивный умеренно- и низкодифференцированный плоскоклеточный рак. Глубину инвазии оценивали по результатам биопсии и МРТ с контрастированием. В 107 (63,3%) случаях поражение (FIGO) соответствовало IA, у 30 (17,8%)-IB. ФДТ неглубоких опухолей проводили с использованием оригинальных насадок для шейки матки, позволяющих равномерно засвечивать наружную поверхность и цервикальный канал. При глубокой инвазии излучение лазера подводили на границу раздела - опухоль/здоровая ткань интерстициально при помощи кварцевых и сапфировых игл-диффузоров. Подведенная энергия составила 150 Дж/см² границы раздела. В группе с высоким риском метастазирования кроме локальной ФДТ, проводился курс непрямого фотодинамического лизиса.

Контрольную кольпоскопию проводили через 8 недель после ФДТ. В отдельных случаях, когда инвазия превышала 3 мм осмотры проводились по индивидуальному графику. Все подозрительные участки подвергались биопсии.

Результаты. Полной регрессии опухоли удалось добиться у всех пациенток. У 2 (1,2%) больных со сложной геометрией опухоли через месяц был выявлен рецидив, потребовавший повторного проведения ФДТ. У 37 (21,9) % пациенток с персистенцией ПВИ через год потребовалось повторное проведение ФДТ по поводу de novo возникшей дисплазии. Всем им была проведена ФДТ с положительным результатом. Прогрессирование в виде поражения лимфатических коллекторов имело место у 4 (2,4%) пациенток с глубокой инвазией. Продолжительность жизни этих больных составила 2-3 года. У остальных пациенток прогрессии основного заболевания не отмечено при сроках наблюдения вплоть до 10 лет. 7 пациенток которым ФДТ проводилось по поводу микроинвазивного рака ШМ в дальнейшем смогли самостоятельно забеременеть и выносить ребенка.

Заключение. Таким образом, разработанная нами медицинская технология фотодинамической терапии инвазивного рака шейки матки позволяет сохранить фертильность и высокое качество жизни при высокой результативности лечения.

КАЧЕСТВО. НАДЕЖНОСТЬ. ГАРАНТИЯ.

ВСЕ, ЧТО НЕОБХОДИМО ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

ОБОРУДОВАНИЕ

для ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ



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

ПРЕПАРАТЫ

для ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ



ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ
НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

MILON
M
GROUP

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

RR

Radapharma

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



ФОТОДИТАЗИН® [fotoditazin]

фотосенсибилизатор хлоринового ряда

«ФОТОДИТАЗИН®» гель - РУ № ФСР 2012/130043 от 03.02.2012 г.

«ФОТОДИТАЗИН®» концентрат для приготовления раствора для инфузий - РУ № ЛС 001246 от 18.05.2012 г.



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

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

В соответствии с приказами МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ:

Приказ № 1629н от 29 декабря 2012 г.

«Об утверждении перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи»

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

ООО «ВЕТА-ГРАНД» 

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

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

e-mail: fotoditazin@mail.ru

➤ www.fotoditazin.com
➤ www.фотодитазин.рф