

# BIOMEDICAL

# PHOTONICS

Том 8, № 2, 2019

## В НОМЕРЕ:

- Эффективность фотодинамического воздействия в сочетании с озоном и хлорофиллом из листьев *Dracaena angustifolia* на биопленки *Staphylococcus aureus*
- Сравнение эффективности фотодинамической терапии при использовании источников излучения с различными длинами волн в лечении синуситов
- Опыт применения фотодинамической терапии в лечении рака пищевода
- Современные аспекты фотодинамической терапии актинического кератоза
- Сонодинамическая и соно-фотодинамическая терапия в онкологии

**BMP**

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



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

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



**ЗАО «Компания Витамакс»**

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

# BIOMEDICAL PHOTONICS

## BIOMEDICAL PHOTONICS –

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

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

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

### Редакция:

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

### 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-  
исследовательский институт органических полупродуктов и красителей»,  
(Москва, Россия)

**Мионов 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	Kreueva E.I.
Desktop publishing	Merkulova O.E.

## 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.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Эффективность фотодинамического воздействия в сочетании с озоном и хлорофиллом из листьев *Dracaena angustifolia* на биопленки *Staphylococcus aureus***

Astuti S.D., Drantantiyas N.D.G., Putra A.P., Puspita P.S., Syahrom A., Suhariningsih S. 4

**Сравнение эффективности фотодинамической терапии при использовании источников излучения с различными длинами волн в лечении синуситов**

Г.П. Попова, Я.А. Накатис, М.А. Рымша 14

**Опыт применения фотодинамической терапии в лечении рака пищевода**

А.Н. Туманина, А.А. Полежаев, В.А. Апанасевич, Л.И. Гурина, М.В. Волков, А.Ю. Тарасенко, Е.В. Филоненко 19

**Современные аспекты фотодинамической терапии актинического кератоза**

И.В. Решетов, А.С. Фатьянова, Ю.В. Бабаева, М.М. Гафаров, К. В. Огданская, Т.Е. Сухова, С.В. Коренев, М.В. Денисенко, Ю.С. Романко 25

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

**Сонодинамическая и соно-фотодинамическая терапия в онкологии**

Д.А. Церковский, Е.Л. Протопович, Д.С. Ступак 31

## ЮБИЛЕИ

**К 115-летию отечественной радиологии. История развития лучевой терапии: лучевая диагностика в МРНЦ им. А.Ф. Цыба**

47

## ПРЕСС-РЕЛИЗЫ

**Пресс-релиз V международной зимней школы «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика»** 51

## ORIGINAL ARTICLES

**Photodynamic effectiveness of laser diode combined with ozone to reduce *Staphylococcus aureus* biofilm with exogenous chlorophyll of *Dracaena angustifolia* leaves**

Astuti S.D., Drantantiyas N.D.G., Putra A.P., Puspita P.S., Syahrom A., Suhariningsih S. 4

**Comparison of photodynamic therapy efficiency using radiation sources with different wavelengths in the treatment of sinusitis**

Popova G.P., Nakatis Ya.A., Rymsha M.A. 14

**Experience of using photodynamic therapy in the treatment of esophageal cancer**

Tumanina A.N., Polezhaev A.A., Apanasevich V.A., Gurina L.I., Volkov M.V., Tarasenko A.Yu., Filonenko E.V. 19

**Modern aspects of photodynamic therapy of actinic keratoses**

Reshetov I.V., Fatyanova A.C., Babaeva Yu.V., Gafarov M.M., Ogdanskaya K.V., Suhova T.E., Korenev S.V., Denisenko M.V., Romanko Yu.S. 25

## REVIEWS OF LITERATURE

**Sonodynamic and sono-photodynamic therapy In oncology**

Tzerkovsky D.A., Protopovich E.L., Stupak D.S. 31

## ANNIVERSARIES

**To the 115th anniversary of Russian radiology. The history of the development of radiation therapy: radiation diagnosis in the MRRC them. A.F. Tsyba** 47

## PRESS RELEASES

**Press release of the V International Winter School "Photodynamic therapy and photodiagnosics"** 51

# PHOTODYNAMIC EFFECTIVENESS OF LASER DIODE COMBINED WITH OZONE TO REDUCE STAPHYLOCOCCUS AUREUS BIOFILM WITH EXOGENOUS CHLOROPHYLL OF DRACAENA ANGUSTIFOLIA LEAVES

Astuti S.D.<sup>1</sup>, Drantantiyas N.D.G.<sup>2</sup>, Putra A.P.<sup>1</sup>, Puspita P.S.<sup>3</sup>, Syahrom A.<sup>4</sup>, Suhariningsih S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Airlangga University, Surabaya, Indonesia

<sup>2</sup>Sumatera Institute of Technology, Bandar Lampung, Indonesia

<sup>3</sup>Sepuluh Nopember Institute of Technology, Surabaya, Indonesia

<sup>4</sup>Universiti Teknologi Malaysia, Johor Bahru, Malaysia

## Abstract

Photodynamic inactivation is an effective treatment that uses light irradiation, photosensitizer and oxygen. The aim of this study was to determine photodynamic effectiveness of laser diode combined with ozone to reduce *Staphylococcus aureus* biofilm using exogenous chlorophyll (Chlo). The chlorophyll was extracted from leave of *Dracaena angustifolia*. To determine the antibacterial effect of *S. aureus* biofilm treatments, samples were separated into Chlo, Laser, Chlo+Laser, Ozone, Ozone+Laser, Chlo+Ozone+Laser categories. The data were analyzed using ANOVA test. The result of this study showed that Chlo+Ozone+Laser combine treatment at 20 s exposure of ozone with 4 min of irradiation time lead to 80.26 % reduction of biofilm activity, which was the highest efficacy of all the treatment groups. The combination of laser, chlorophyll and lower ozone concentration increases the effectiveness of photodynamic inactivation.

**Keywords:** antibacterial photodynamic therapy, laser irradiation, ozone, chlorophyll, staphylococcus aureus, biofilm.

**For citations:** Astuti S.D., Drantantiyas N.D.G., Putra A.P., Puspita P.S., Syahrom A., Suhariningsih S. Photodynamic effectiveness of laser diode combined with ozone to reduce *Staphylococcus aureus* biofilm with exogenous chlorophyll of *Dracaena angustifolia* leaves // Biomedical photonics. – 2019. – Vol. 8, No. 2. – P. 4–13. doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-2-4-13

**Contacts:** Astuti S.D., email: suryanidyah@fst.unair.ac.id

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ В СОЧЕТАНИИ С ОЗОНОМ И ХЛОРОФИЛЛОМ ИЗ ЛИСТЬЕВ DRACAENA ANGUSTIFOLIA НА БИОПЛЕНКИ STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Astuti S.D.<sup>1</sup>, Drantantiyas N.D.G.<sup>2</sup>, Putra A.P.<sup>1</sup>, Puspita P.S.<sup>3</sup>, Syahrom A.<sup>4</sup>, Suhariningsih S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Университет Аирланга, Сурабая, Индонезия

<sup>2</sup>Технологический институт Суматры, Бандар-Лампунг, Индонезия

<sup>3</sup>Технологический Институт Сепулх Нопембер, Сурабая, Индонезия

<sup>4</sup>Технологический университет Малайзии, Джохор-Бару, Малайзия

## Резюме

Фотодинамическая терапия – эффективный метод инактивации бактериальных биопленок, основанный на сочетании воздействий светового излучения, фотосенсибилизатора и кислорода. Цель данного исследования – определение эффективности лазерного облучения в сочетании с озоном при добавлении экзогенного хлорофилла для инактивации биопленки *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Хлорофилл был извлечен из листьев растения *Dracaena angustifolia*. В ходе исследования на образцах биопленки *S. aureus* оценивалась антибактериальная активность каждого фактора в отдельности (лазерное излучение, озон, хлорофилл) и нескольких их сочетаний (хлорофилл + лазерное облучение; озон + лазерное облучение; хлорофилл + озон + лазерное облучение). Полученные данные были проанализированы с использованием теста ANOVA. Анализ результатов исследования показал, что комбинированная обработка озоном в течение 20 с в присутствии хлорофилла с последующим облучением в течение 4 мин снизила активность биопленок на 80,26%, показав самую высокую эффективность среди всех тестируемых групп. Для повышения эффективности фотодинамической терапии бактериальных биопленок рекомендуется использовать комбинацию лазерного излучения с хлорофиллом и озоном.

**Ключевые слова:** антибактериальная фотодинамическая терапия, лазерное облучение, озон, хлорофилл, золотистый стафилококк, биопленка.

**Для цитирования:** Astuti S.D., Drantantiyas N.D.G., Putra A.P., Puspita P.S., Syahrom A., Suhariningsih S. Photodynamic effectiveness of laser diode combined with ozone to reduce *Staphylococcus aureus* biofilm with exogenous chlorophyll of *Dracaena angustifolia* leaves, *Biomedical photonics*, 2019, vol. 8, no. 2, pp.4–13. doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–2–4–13

**Контакты:** Astuti S.D., email: suryanidyah@fst.unair.ac.id

## Introduction

Biofilms are colonies of bacteria that produce a protective matrix layer called extracellular polymeric substance (EPS) and have higher virulence, resistance, and pathogenic properties [1–2]. Almost all antibiotics fail to control the biofilms [3–4]. In addition, there is a possibility of biofilm having the ability to reduce production of hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ) which is a precursor of toxic molecules when DNA-protein synthesis changes [5]. Photodynamic inactivation (PDI) was investigated as an alternative method to reduce biofilms [6].

PDI is a therapy method using light, photosensitizer and oxygen. The PDI mechanism starts from the absorption of light the wavelength of which corresponds to the absorbance of photosensitizer. It can produce reactive oxygen species (ROS) through type I and II photochemical processes [7]. A previous report related of PDI using silver nanoparticles as photosensitizer and laser diode with an output of  $450.00 \pm 22.34$  nm and  $53.16 \pm 0.01$  mW. This combination could decrease the surviving biofilm compared to the laser diode itself by  $64.48 \pm 0.07\%$  against  $7.07 \pm 0.23\%$  at  $6.13 \pm 0.002$  J/cm<sup>2</sup>, respectively [8].

Street et al. reported that biofilm reduction depends on the energy dose of light absorbed by the photosensitizer [9]. One of such photosensitizers is chlorophyll. The advantage of using chlorophyll in PDT is that it is cheap, easy to obtain and has short incubation time [10]. Chlorophyll sensitizers are currently used in targeting cancer cells, microbes and infection [11–13].

The amount of ROS production could be increased by the presence of  $H_2O_2$  at the target location during the photochemical process with photosensitizer or ozone delivery. Currently, the amount of ozone needed for treatment is still unclear because each tissue structure has specific properties such as periodontitis in dermatology [14]. Hegge et al. reported that the combination of ozone and PDI provides a high efficacy depending on the ozone concentration [15]. This study aimed to determine photodynamic effectiveness of laser diode combined with ozone to reduce *Staphylococcus aureus* biofilm using exogenous chlorophyll. The chlorophyll was extracted from *Dracaena angustifolia* leaves.

## Materials and Methods

### *Biofilm and Crystal Violet Assay*

The bacterial strain, *S. aureus* ATCC 25923 was inoculated from Tryptone Soy Agar (Oxoid, UK) and taken on Tryptone Soy Broth sterile (Oxoid, UK). The culture of bacteria were incubated at 37°C until bacterial colonies reached  $\sim 10^8$  CFU/mL or 1.0 McFarland Standard. 100  $\mu$ L of bacteria culture was placed on 96-well microplates and 20  $\mu$ L of 2% sucrose (w/v) were added. The samples were shaken at 36 rpm for 4 hours and incubated for 48 hours.

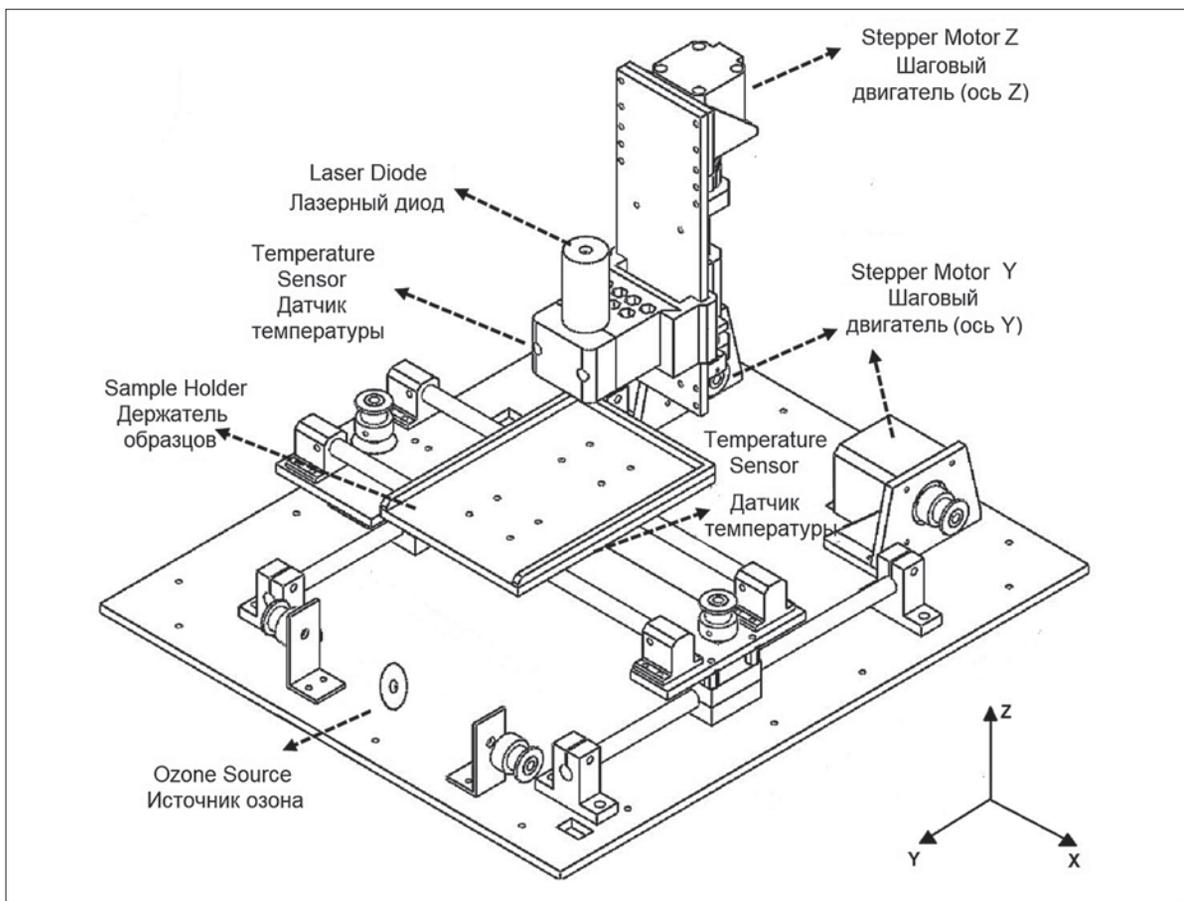
Biofilms were grown on well plate and rinses with Phosphate Buffered Saline (PBS) (pH 7.0) three times to remove individual cells. 100  $\mu$ L of 1% crystal violet were added to the sample and incubated with for 30 minutes. The samples were rinsed and dried for 3 hours. 50  $\mu$ L 33% GAA (w/v) were added to the samples; the Optical Density (OD) value was measured at 595 nm.

### *Chlorophyll Extraction*

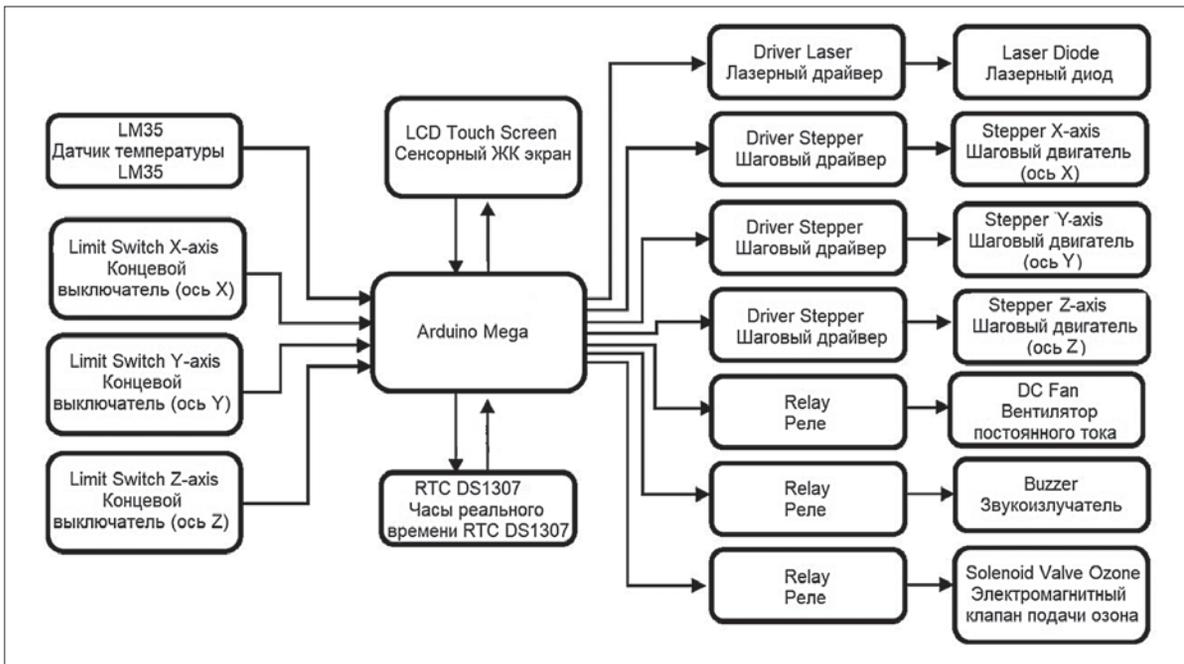
The Chlorophyll (Chl) was extracted from *D. angustifolia* leaves. 30 g of fresh leaves were added to 150 mL of 96% acetone and mashed into a pulp. The slice of leaves was filtered, purified, homogenized and precipitated, then put into the freezer at 20°C for 24 hours then filtered until it became a yellowish sediment. The stored filtrate was evaporated at 40°C. 60 g of silica gel was added to the filtrate. 8 g of silica gel and 16 ml of petroleum ether (PE) was then added and stirred homogenously for 5 minutes and then let to rest for 2 hours. The chlorophyll extract was dissolved in diethyl ether, then 5 g of silica gel was added and dried until a green crystal-like powder was formed. The dry chlorophyll extract was added to petroleum ether until it produced yellow filtrate. Finally, 96% acetone was added into the mixture until a clear silica gel color was produced. To analyze the characterization of chlorophyll, a thin layer chromatography and UV-Vis spectrophotometry (Bio-Rad) were used [15, 16].

### *Light Sources Apparatus for light irradiation*

Fig. 1a shows an apparatus set-up of light and ozone source and Fig. 1b – a microcontroller block diagram.



a



b

**Fig. 1.** Apparatus set-up of light and ozone source (a) and microcontroller block diagram (b)  
**Рис. 1.** Схема источника света и озона (a) и блок-диаграмма микроконтроллера (b)

**Table 1**  
 Design of sample treatments to reduce *S. aureus* biofilm

**Таблица 1**  
 Типы воздействия на образцы с целью уменьшения биопленок *S. aureus*

Sample Treatments Воздействие на образцы	Chlorophyll Хлорофилл		Ozone Озон		Light Source Источник света	
	Volume (µL) Объем (мкл)	Concentration (ppm) Концентрация (ppm)	Exposure time (s) Время воздействия (с)	Concentration (mg/L) Концентрация (мг/л)	Irradiation Time (min) Время облучения (мин)	Energy Density (J/cm <sup>2</sup> ) Плотность энергии (Дж/см <sup>2</sup> )
<b>Chlo</b> Хлорофилл	20	1.6	-	-	-	-
<b>Ozone</b> Озон	-	-	20	3x10 <sup>-3</sup>	-	-
	-	-	40	5x10 <sup>-3</sup>	-	-
	-	-	60	1x10 <sup>-2</sup>	-	-
<b>Laser</b> Лазер	-	-	-	-	1	4.35
	-	-	-	-	2	8.69
	-	-	-	-	3	13.04
	-	-	-	-	4	17.39
	-	-	-	-	5	21.74

The apparatus consists of a controller and laser module. The laser diode was previously characterized as having  $\lambda = 399.81 \pm 15.11$  nm and  $P_{out} = 30.43$  mW. The control box consists of microcontroller and LCD for setting the constant output intensity and time duration of the laser and controlling the position of the sample holder. The laser module consists of laser diode and sample holders.

All parameters were controlled as shown in Fig. 1b. The position of laser diode was controlled according of 96-well microplate position. The experimental treatment was performed in the dark room at ~27°C.

**Ozone Sources**

According to the manufacturer, the ozone source has the output of 400 mg/hours. The time duration of ozone output was controlled and displayed on the LCD. The ozonising probe was aimed directly at the sample. The measurement of O<sub>3</sub> molecule concentration added on each time exposure was carried out using the iodometric titration method.

**Experimental Design**

Treatment were divided into the following groups: Chlo, Laser, Chlo+Laser, Ozone, Ozone+Laser, Chlo+Ozone+Laser, as shown in Table 1. The concentration of the chlorophyll (1.6 ppm) was based on its toxicity level. According to the described experimental groups, 0.1 ml of the *S. aureus* suspension was added to each well of sterile 96-well flat-bottom microtiter plates with lids. After the biofilm grew, 20 µl of the chlorophyll was added to the samples, which were then exposed to ozone and irradiated by laser diode at varying exposure time. Irra-

diation was done at a distance of 1 cm apart in a completely dark room. The growth of bacteria in the culture was monitored by measuring OD at 595 nm.

**Statistical Analysis**

The data measured in OD was converted to log CFU/mL by using Mc. Farland standard diagram with an equation of  $(\log \text{CFU/ml}) = 3.771 + 12.374 \times (\text{OD})$ . The biofilm reduction was measured using equation 1 [12].

$$\% \text{Biofilm reduction} = \frac{(\sum \text{control} - \sum \text{treatment})}{\sum \text{control}} \times 100\% \quad (1)$$

For each treatment, the biofilm reduction percentage was calculated based on the control group with the untreated biofilm of *S. aureus*. The results of biofilm reduction were analyzed statistically by ANOVA test with a significance value of  $p = 0.05$  using IBM SPSS Statistics Version 21.

**Results**

**Characterization of Chlorophyll sensitizer**

The result of pigment compounds of *D. angustifolia* leaves using thin layer chromatography was shown in Table 2. The Retention factor ( $R_f$ ) is useful for finding out pigment compound during separation of pigment. The best ratio of the solvent system to get a form of pigments (without beta-carotene) on *D. angustifolia* leaves was petroleum ether and 96% acetone (8:2), respectively. The  $R_f$  has a valid value ranging from 0.2 to 1 which shows molecular polarity. Pigments of Chlorophyll- $\alpha$  obtained from *D. angustifolia* leaves extract showed 0.24  $R_f$  value thus had low polarity.

**Table 2**  
 Result of thin layer chromatography of *D. angustifolia* leaves extract

**Таблица 2**  
 Результат тонкослойной хроматографии экстракта листьев *D. Angustifolia*

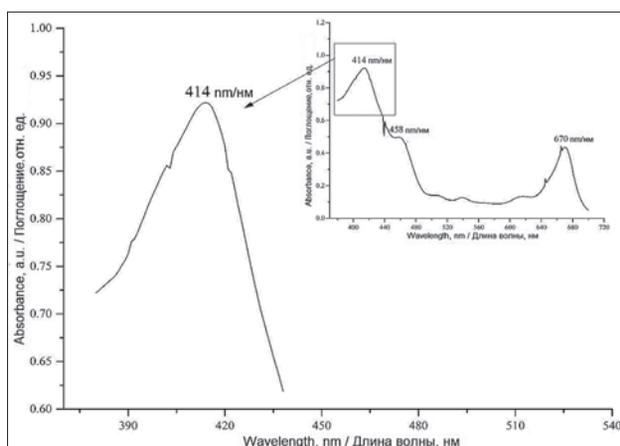
Fraction (color) Фракция (цвет)	Retention factor (R <sub>f</sub> ) Фактор удерживания (R <sub>f</sub> )				Pigments Пигменты
	Solvent PE*: acetone Растворитель PE*:ацетон (8:2)	Solvent PE*: acetone Растворитель PE*:ацетон (9:1)	Solvent PE*: acetone Растворитель PE*:ацетон (8.5:1.5)	Solvent PE*: acetone Растворитель PE*:ацетон (8:2)	
Yellow Желтый	1	-	-	-	Beta-carotene Бета-каротин
Gray Серый	0.6039	0.1625	0.4875	0.6041	Pheophytin a Феофитин а
Yellow brown Желто-коричневый	0.4950	0.0875	0.3125	0.50	Pheophytin b Феофитин b
Blue green Сине-зеленый	0.2476	-	0.15	0.2375	Chlorophyll a Хлорофилл а
Yellow green Желто-зеленый	0.1818	-	0.0875	0.175	Chlorophyll b Хлорофилл b

\* Petroleum ether  
 \* Петролейный эфир

Based on Fig. 2, three Gaussian-like peaks with wavelengths of 414 nm, 458 nm, and 670 nm were obtained from the absorption spectrum of the *D. angustifolia* leaves extract. The maximum absorption is at 414 nm with FWHM of 40.40 ± 5.27 nm. This result would be used to determine the light source.

**Efficacy of Treatment**

The experimental results of the laser group are shown in Fig. 3. The comparison between the control group and chlo group had no significant difference. The Laser group at 2 min of irradiation time showed 13.06 log CFU/ml or 57.19% biofilm reduction while the Chlo+Laser group at 3 min showed about 12.30 log CFU/ml or 59.69 % biofilm



**Fig. 2.** The absorption spectrum of the *Dracaena angustifolia* leaves extract  
**Рис. 2.** Спектр поглощения экстракта листьев *Dracaena angustifolia*

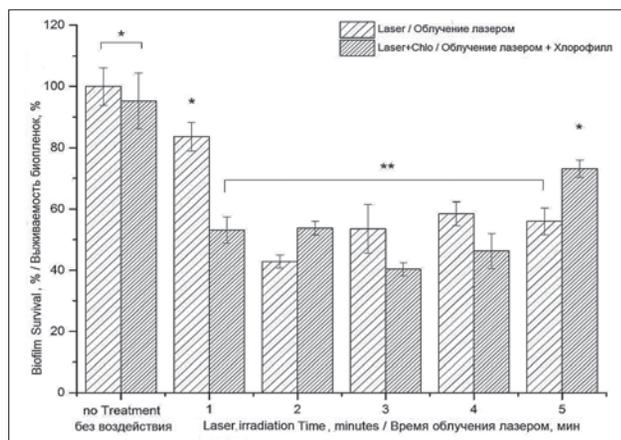
reduction. However, the statistical analysis also showed there was no significant difference between both irradiation times indicated by the significance value of p > 0.05.

Treatment with the Ozone+Laser group (Fig. 4) showed that ozone exposure provides higher biofilm reduction efficacy within 40 s of exposure time. If laser irradiation was applied, they show the same pattern for each time of irradiation. The ozone group compared with the Ozone+Laser group at 40 s ozone exposure had significant difference with 20 and 60 s. 40 s of ozone treatment and 4 minutes of laser exposure produced around 11.98 log CFU/mL or 60.75% biofilm reduction.

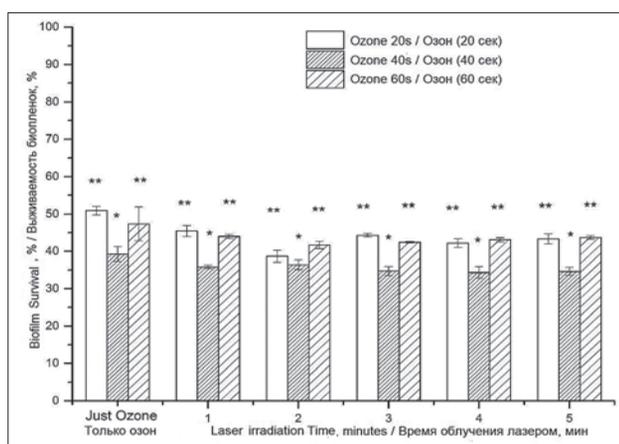
The result of the Ozone treatment combined with Laser and chlorophyll was shown in Fig. 5. Chlo+Ozone group had no significant difference at any exposure time. The Ozone and Chlo+Ozone treatment groups also had no significant difference. The Chlo+Ozone+Laser group at 20 s exposure to ozone with 4 min of irradiation time gave 6.02 log CFU/mL or 80.26% biofilm reduction and that was the highest biofilm reduction efficacy of all treatment groups.

**Discussions**

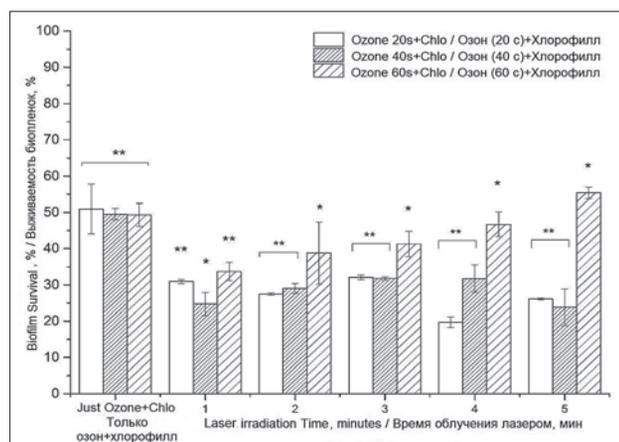
In photosynthesis, chlorophyll is an important pigment. Chlorophyll-α directly harvests light and transfers energy to reaction center on the photosynthetic system. The solvent system of chlorophyll extraction is an important factor in obtaining the separated fraction of pigment group. This study used petroleum ether (PE) and 96% acetone as the solvent system for chlorophyll extraction [17]. Retention factor value ranged from 0.2



**Fig. 3.** The experimental results of the Laser group. Symbols \* and \*\* show the significance level of  $p < 0.05$  and  $p > 0.05$ , respectively  
**Рис. 3.** Экспериментальные результаты по группе образцов с лазерным воздействием. Символы \* и \*\* указывают на уровень значимости  $p < 0,05$  и  $p > 0,05$ , соответственно



**Fig. 4.** Treatment results in the ozone and Laser groups. Symbol \* and \*\* show the significance level of  $p < 0.05$  and  $p > 0.05$ , respectively  
**Рис. 4.** Результаты в группах образцов с воздействием озоном и лазером. Символы \* и \*\* указывают на уровень значимости  $p < 0,05$  и  $p > 0,05$ , соответственно



**Fig. 5.** The result of the Ozone treatment to be applied with Laser the addition of chlorophyll. Symbol \* and \*\* showed the significance level of  $p < 0.05$  and  $p > 0.05$ , respectively  
**Рис. 5.** Результаты в группах образцов под воздействием озоном и лазером с добавлением хлорофилла. Символы \* и \*\* указывают на уровень значимости  $p < 0,05$  и  $p > 0,05$ , соответственно

to 1. PE and acetone (8:2) solvent had  $R_f$  of chlorophyll-a 0.25, but these contained beta-carotene pigment or carotenoid derivatives. The pigment acts as a protector against damage caused by ROS formation so that chlorophyll extraction had to be made without beta-carotene pigment. The absorbance spectrum of chlorophyll always has three peaks [18]. Chlorophyll extract had an absorption maximum at 414 nm, well correlated with peak wavelength of light source at  $\lambda = 399.81 \pm 15.11$  nm.

The interaction of light and photosensitizer can produce toxic molecules. The photosensitizer in the body has an absorption spectrum that could be elucidated through an optical window that has optical absorption and scattering properties [19–20]. One of the endogenous photosensitizers is porphyrin which has various types and absorbance spectra [21]. In previous study, the porphyrin derivatives of *S. aureus* bacteria have a wide peak absorption spectrum and maximum wavelength in blue region [13, 22]. The other study resulted in the PDT provide an increase in biofilm reduction with the addition of chlorophyll. The dose of light exposure, certain photosensitizer and oxygen play an important role in the success of the PDI [9, 23].

The combination of 3 treatments with high exposure to ozone should lead to reduction in survival. However, we finally realized that higher ozone concentration would increase generation of  $H_2O_2$ , whereas an organism (including animal, plant, and microbe) contains a protein that degrades  $H_2O_2$  to oxygen and water. Based on the reaction (Table 3), hydrogen peroxide can bind with other hydrogen peroxide and form non-toxic molecules. Mishra explains that some hydrogen peroxide changes into non-toxic molecules before reaching the cell [24]. So, the point to increasing biofilm reduction is in the density of laser diode, chlorophyll and lower ozone concentrations.

Based on Table 3, the mechanism of Chlo+Laser group could generate of ROS (type II) and free radicals (type I). Photochemical type I reaction occurs when radical anions or cations are formed due to the transfer of electrons (or protons) to oxygen molecules and produce ROS because they easily react with the molecular oxygen. Photochemical type II reaction occurs when energy is transferred to molecular oxygen to form singlet oxygen [19]. The dominant process depends on the chemical structure and the behavior of photosensitizers.

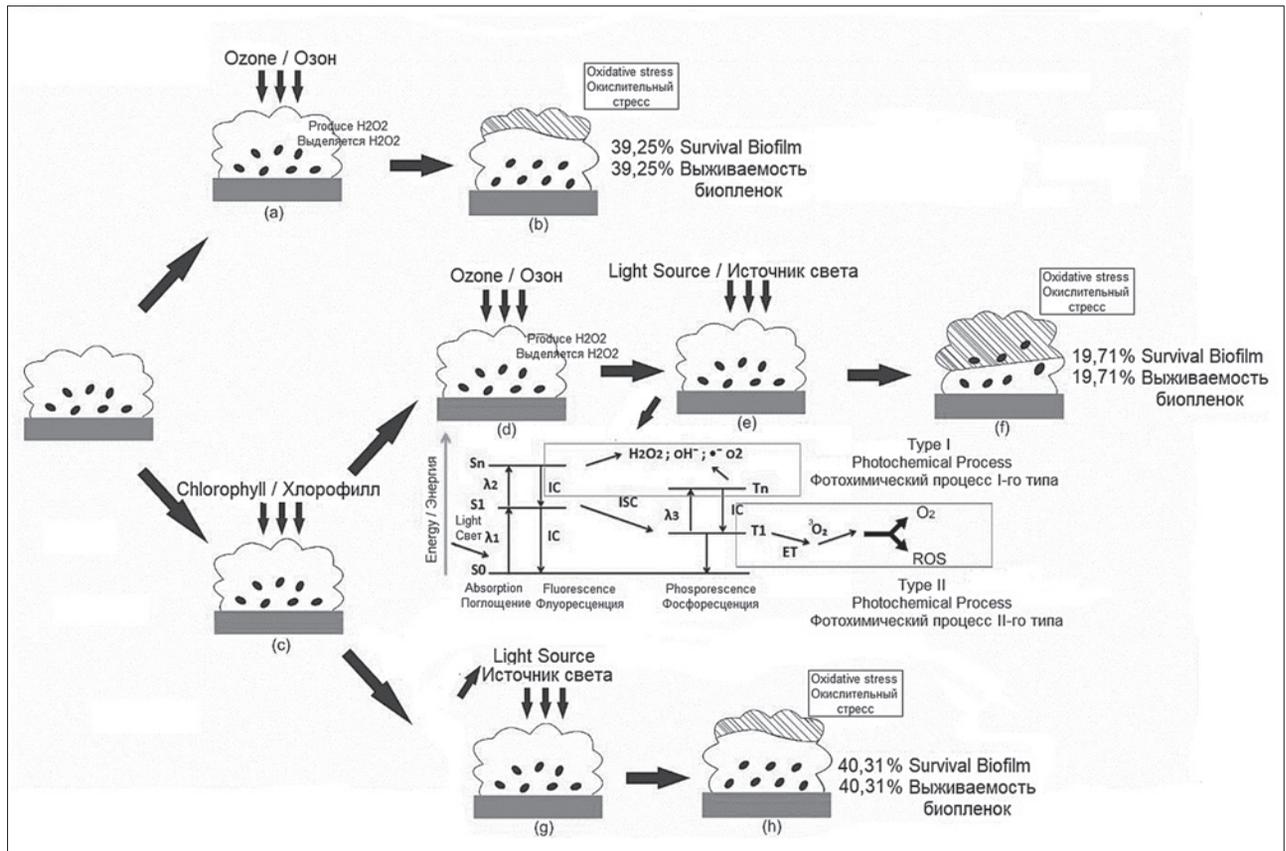
Treatment with ozone at 40 s exposure time caused greater reduction of biofilm because  $H_2O_2$  are formed [26].  $H_2O_2$  molecules is an oxidant molecule that strengthens immunity by generating free radicals. The generation of free radicals obtained from the oxidative process of electron transfer of  $H_2O_2$  through Fenton reaction. Ozone does not penetrate into the tissues but could spread to the cytoplasm [14].

Bocci said that ozone can react and polyunsaturated fatty acids (PUFA), antioxidants, thiol (-SH) compounds,

**Table 3**  
The mechanisms PDI

**Таблица 3**  
Механизмы фотодинамической инактивации

	Reactions Реакции	Ref. Ссылка
Ozone Озон	$R-CH=CH-R' + O_3 + H_2O \rightarrow R-CH=O + R'-CH=O + H_2O_2$	[14]
Photophysics Фотофизика	$PS + hv \rightarrow {}^1PS^*$ ${}^1PS^* \rightarrow {}^3PS^*$	[25]
Photochemical Type I Фотохимическая реакция Тип I	${}^3PS^* + {}^3PS^* \rightarrow PS^{\cdot+} + PS^{\cdot-}$ $PS^{\cdot-} + {}^3O_2 \rightarrow PS + \cdot\cdot O_2$	[19]
Photochemical Type II Фотохимическая реакция Тип I	${}^3PS^* + {}^3O_2 \rightarrow PS + {}^1O_2$	
Generation of ozone Генерация озона	$\cdot\cdot O_2 + \cdot\cdot O_2 + 2H^+ \rightarrow {}^1O_2 + H_2O_2$ $H_2O_2 + \cdot\cdot O_2 \rightarrow {}^1O_2 + HO\cdot + OH^-$ ${}^1O_2 + H_2O \xrightarrow{10_2} H_2O_2 + O_3$	[26]
Catalase Каталаза	$H_2O_2 + H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2H_2O$	[24]

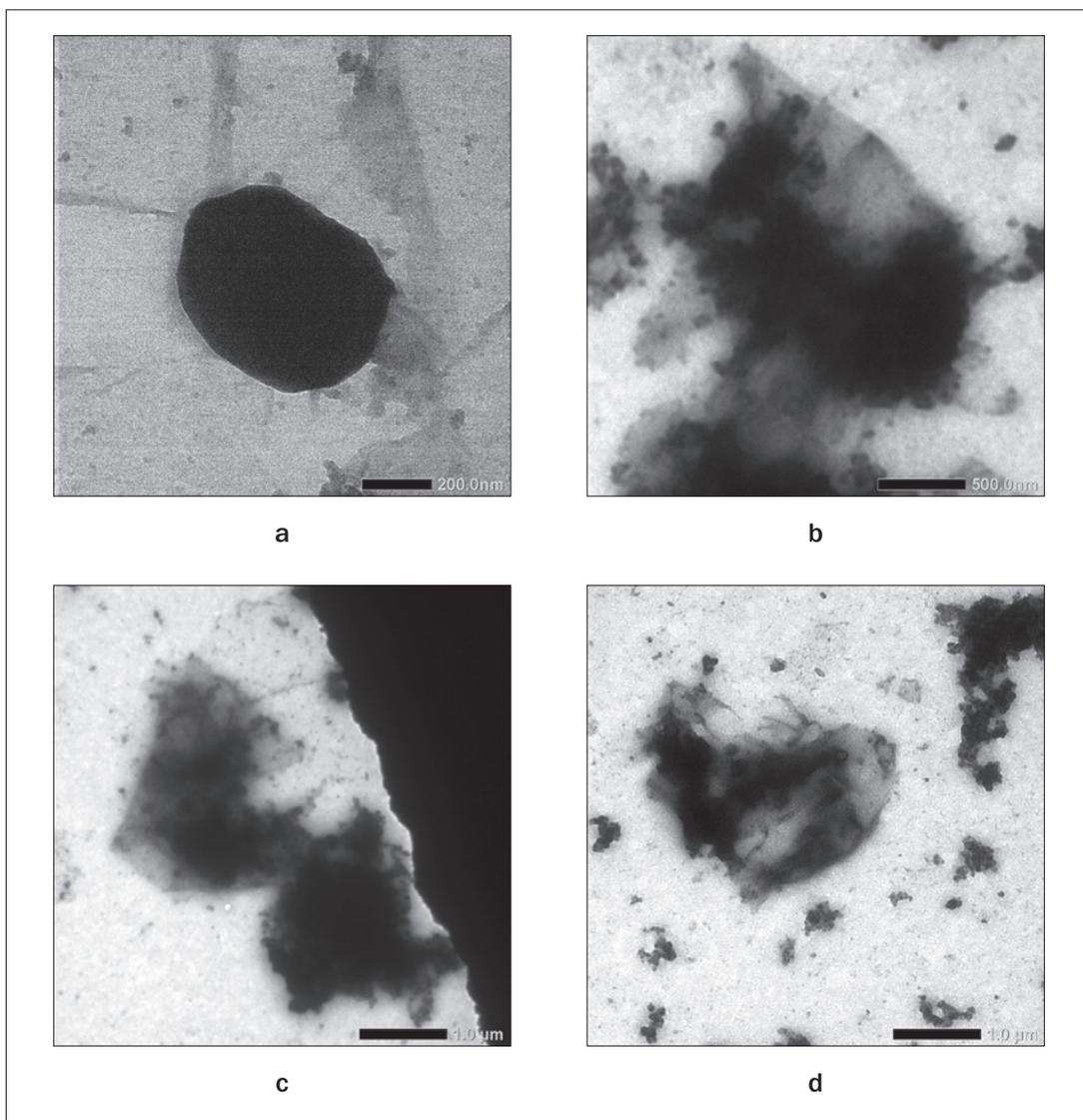


**Fig. 6.** The mechanisms of PDI treatment: (a) Ozone produces  $H_2O_2$  in the biofilm surrounding that diffuses into the cytoplasm; (c) Samples with chlorophyll separated into 2 treatments; (d) Ozone produces a toxic molecule ( $H_2O_2$ ); (e) and (g) Laser treatment could destroy EPS and increase the amount of toxic molecules through photochemical reaction.

Note: IC: internal conversion, ISC: intersystem crossing, Sn: singlet states, Tn: triplet states, ET: energy transfer; (b), (f), (h) the toxic molecule causes oxidative stress in biofilm

**Рис. 6.** Механизмы фотодинамической инактивации: (а) Озон производит  $H_2O_2$  в окружении биопленки, который диффундирует в цитоплазму; (с) Образцы с хлорофиллом разделены в 2 типа воздействия; (д) Озон производит токсичную молекулу ( $H_2O_2$ ); (е) и (г) лазерное воздействие может уничтожить внеклеточный матрикс (EPS) и привести к росту количества токсичных молекул за счет фотохимической реакции.

Примечание: IC: внутренняя конверсия, ISC: межсистемный переход, Sn: синглетные состояния, Tn: триплетные состояния, ET: перенос энергии; (b), (f), (h) токсичная молекула вызывает окислительный стресс в биопленке



**Fig. 7.** Microscopic image of *Staphylococcus aureus* cells treated with laser, chlorophyll and ozone ( $\times 100000$  magnification). (a) Normal cell (no treatment), (b) ROS reactions (including singlet oxygen, hydrogen peroxide, and superoxide anion radical) with cell membrane can cause extreme damage, (c) Damage to cell membranes causes the cytoplasm and cell organelles to become partly exposed and react directly with toxic molecules, (d) Cell organelles are directly exposed due to overall loss of the cell membrane

**Рис. 7.** Микроскопическое изображение клеток *Staphylococcus aureus* после воздействия лазера, хлорофиллом и озоном (увеличение  $\times 100000$ ). (a) Здоровая клетка, (b) Воздействие активных форм кислорода (включая синглетный кислород, перекись водорода и супероксидный анионный радикал) на клеточную мембрану может привести к значительным повреждениям, (c) Повреждение клеточной мембраны частично приводит к непосредственному взаимодействию с токсичными молекулами, (d) Клеточные органеллы полностью открыты ввиду потери клеточной мембраны

glutathione (GSH) and albumin. Inactivation mechanisms occur when some nanoparticles diffuse into biofilm, bind to thiol (-SH) protein species because of high affinity and are affected by denaturation. The enzymes, carbohydrates, DNA and RNA could be affected depending on the ozone dose [14].

In comparison with ozone, the Ozone+Chlo group was not significantly different. There are no interactions between ozone and chlorophyll. Chlo+Ozone+Laser treatment gave higher biofilm reduction efficacy in contrast with ozone group or Ozone+Chlo group. It is fasci-

nating to find out that particular treatment of chlorophyll and ozone concentration could enhance efficacy on PDI.

The mechanism of Chlo+Ozone+Laser group generates more toxic compounds to induce cellular damage. Onyango showed the reaction of that component could form toxic compound and generate ozone. Furthermore, the cytotoxic reactions occur continuously in this treatment. Therefore, we need to control the ozone dose for controlling the cytotoxic reaction [27]. Chlo absorbs the energy of laser, causing chlorophyll to be excited. Furthermore, photochemical type II reactions occur, in the

form of energy transfer from Chlo excited triplets to triplet oxygen. It is acknowledged that because of interaction between photosensitizer and light (Fig. 6), the superoxide anion ( $\cdot^-O_2$ ) and singlet oxygen ( $^1O_2$ ) are formed. Each chlorophyll molecule produces approximately  $10^3$ – $10^5$  singlet oxygen molecules before degrading due to photo bleaching or other processes [28]. The production of excess ROS can eliminate biofilms as protectors and cause oxidative stress of bacteria in biofilms.

Based on Fig. 7, the mechanism of cell destruction are due to generation of ROS including singlet oxygen, hydrogen peroxide, and superoxide anion radical. The normal cell of *Staphylococcus aureus* is a coccus and has slippery surface (Fig. 7a). After treatment, the normal cell has various damage starting from cell membrane. It causes the cytoplasm and cell organelles to react directly with toxic molecules. Grisham used the fluorescent

method to detect  $H_2O_2$  formation in the nucleus, mitochondria, endoplasmic reticulum and plasma membrane [29].

### Conclusion

Combination of Chlo+Ozone+Laser treatment with high ozone exposure reduces biofilms by lesser amount. In this study, 3 treatment combinations at 20 s exposure to ozone showed increased biofilm reduction on average. Therefore, it is recommended to use a combination of laser, chlorophyll and lower ozone concentrations to increase the effectiveness of photodynamic inactivation.

*We would like to express our gratitude to Directorate General Higher Education (DGHE) of Indonesia for financial support in this research with number 43 / E / KPT / 2017.*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Donlan R.M. Biofilms and Device-Associated Infections // *Emerg. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 7(2). – P. 277–281.
2. Gordon R.J., Lowy F.D. Pathogenesis of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 46(5). – P. 350–359.
3. Stewart P.S., Costerton J.W. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358(9276). – P. 135–138.
4. Oli A.K., Raju S., Nagaveni S. Biofilm formation by Multidrug resistant *Enterococcus faecalis* (MDEF) originated from clinical samples Ella foundations Hyderabad // *J. Microbiol. Biotechnol. Res.* – 2012. – Vol. 2(2). – P. 284–288.
5. Xu Y., Itzek A., Kreth J. Comparison of genes required for  $H_2O_2$  resistance in *Streptococcus gordonii* and *Streptococcus sanguinis* // *Microbiology*. – 2014. – Vol. 160. – P. 2627–2638.
6. Huang L., Dai T., Hamblin M.R. Antimicrobial Photodynamic Inactivation and Photodynamic Therapy for Infections // *Methods Mol Biol.* – 2010. – P. 1–18.
7. Castano A.P., Demidova T.N., Hamblin M.R. Mechanisms in photodynamic therapy: part one—photosensitizers, photochemistry and cellular localization // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. – 2004. – Vol. 1(4). – P. 279–293.
8. Astuti S.D., Puspita P.S., Putra A.P., et al. The Antifungal Agent of Silver Nanoparticles Activated by Diode Laser as Light Source to Reduce *C. albicans* Biofilms: An In vitro Study // *Lasers Med. Sci.* – 2018. doi: 10.1007/s10103-018-2677-4
9. Street C.N., Pedigo L.A., Loebel N.G. Energy Dose Parameters Affect Antimicrobial Photodynamic Therapy-Mediated Eradication of Periopathogenic Biofilm and Planktonic Cultures // *Photomed. Laser Surg.* – 2010. – Vol. 28(S1). – P. 61–66.
10. Brandis A.S., Salomon Y., Scherz A. Chlorophyll Sensitizers in Photodynamic Therapy // *Chlorophylls bacteriochlorophylls: Biochem. Biophys. Funct. Appl.* – 2006. – P. 461–483.
11. Song B.H., Lee D.H., Kim B.C., et al. Photodynamic therapy using chlorophyll-a in the treatment of acne vulgaris: A randomized, single-blind, split-face study // *J. Am. Dermatology*. – 2014. – Vol. 71(4). – P. 764–771.
12. Gomaa I., Ali S.E., El-Tayeb T.A., Abdel-Kader M.H. Chlorophyll derivative mediated PDT versus methotrexate: an in vitro study using MCF-7 cells // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2012. – Vol. 9(4). – P. 362–368.

### REFERENCES

1. Donlan R.M. Biofilms and Device-Associated Infections, *Emerg. Infect. Dis.*, 2001, vol. 7(2), pp. 277–281.
2. Gordon R.J., Lowy F.D. Pathogenesis of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection, *Clin. Infect. Dis.*, 2008, vol. 46(5), pp. 350–359.
3. Stewart P.S., Costerton J.W. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms, *Lancet*, 2001, vol. 358(9276), pp. 135–138.
4. Oli A.K., Raju S., Nagaveni S. Biofilm formation by Multidrug resistant *Enterococcus faecalis* (MDEF) originated from clinical samples Ella foundations Hyderabad, *J. Microbiol. Biotechnol. Res.*, 2012, vol. 2(2), pp. 284–288.
5. Xu Y., Itzek A., Kreth J. Comparison of genes required for  $H_2O_2$  resistance in *Streptococcus gordonii* and *Streptococcus sanguinis*, *Microbiology*, 2014, vol. 160, pp. 2627–2638.
6. Huang L., Dai T., Hamblin M.R. Antimicrobial Photodynamic Inactivation and Photodynamic Therapy for Infections, *Methods Mol Biol*, 2010, pp. 1–18.
7. Castano A.P., Demidova T.N., Hamblin M.R. Mechanisms in photodynamic therapy: part one—photosensitizers, photochemistry and cellular localization, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2004, vol. 1(4), pp. 279–293.
8. Astuti S.D., Puspita P.S., Putra A.P., Zaidan A.H., Fahmi M.Z., Syahrom A., Suhariningsih. The Antifungal Agent of Silver Nanoparticles Activated by Diode Laser as Light Source to Reduce *C. albicans* Biofilms: An In vitro Study, *Lasers Med. Sci.*, 2018. doi: 10.1007/s10103-018-2677-4
9. Street C.N., Pedigo L.A., Loebel N.G. Energy Dose Parameters Affect Antimicrobial Photodynamic Therapy-Mediated Eradication of Periopathogenic Biofilm and Planktonic Cultures, *Photomed. Laser Surg.*, 2010, vol. 28(S1), pp. 61–66.
10. Brandis A.S., Salomon Y., Scherz A. Chlorophyll Sensitizers in Photodynamic Therapy, *Chlorophylls bacteriochlorophylls Biochem. Biophys. Funct. Appl.*, 2006, pp. 461–483.
11. Song B.H., Lee D.H., Kim B.C., Ku S.H., Park E.J., Kwon I.H., Kim K.H., Kim K.J. Photodynamic therapy using chlorophyll-a in the treatment of acne vulgaris: A randomized, single-blind, split-face study, *J. Am. Dermatology*, 2014, vol. 71(4), pp. 764–771.
12. Gomaa I., Ali S.E., El-Tayeb T.A., Abdel-Kader M.H. Chlorophyll derivative mediated PDT versus methotrexate: an in vitro study using MCF-7 cells, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2012, vol. 9(4), pp. 362–368.

13. Astuti S.D., Arifianto D., Drantantiyas N.D.G., et al. Efficacy of CNC-Laser diode Combine with Chlorophylls to Eliminate *Staphylococcus aureus* Biofilm // *IEEE*. – 2016. – P. 57–61.
14. Bocci V., Borrelli E., Travagli V., Zanardi I. The Ozone Paradox: Ozone Is a Strong Oxidant as Well as a Medical Drug // *Wiley Inter-science*. – 2006.
15. Hegge A.B., Bruzell E., Kristensen S., Tonnesen H.H. Photoinactivation of *Staphylococcus epidermidis* biofilms and suspensions by the hydrophobic photosensitizer curcumin – Effect of selected nanocarrier: Studies on curcumin and curcuminoides XLVII // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2012. – Vol. 47(1). – P. 65–74.
16. Milenković S.M., Zvezdanović J.B., Anđelković T.D. The Identification of Chlorophyll and Its Derivatives in The Pigment Mixtures: Hplc-Chromatography, Visible and Mass Spectroscopy Studies // *Advanced technologies*. – 2012. – Vol. 1(1). – P. 16–24.
17. Torres P.B., Chow F., Furlan C.M., Mandelli F. Standardization of A Protocol to Extract and Analyze Chlorophyll A and Carotenoids // *Brazilian J. Oceanogr.* – 2014. – Vol. 62(1). – P. 57–63.
18. Porra R.J., Thompson W.A., Kriedemann P.E. Determination of accurate extinction coefficients and simultaneous equations for assaying chlorophylls a and b extracted with four different solvents: verification of the concentration of chlorophyll standards by atomic absorption spectroscopy // *Biochim. Biophys. Acta*. – 1989. – Vol. 975. – P. 384–394.
19. Plaetzer K., Krammer B., Berlanda J., et al. Photophysics and photochemistry of photodynamic therapy: Fundamental aspects // *Lasers Med. Sci.* – 2009. – Vol. 24(2). – P. 259–268.
20. Liu J., Zeng Y., Lin F. Optic Experimental study on light scattering by biological cells with discrete sources method // *Opt. – Int. J. Light Electron Opt.* – 2016. – Vol. 127(11). – P. 4731–4735.
21. Wainwright M. *Photosensitisers in Biomedicine*. – 1<sup>st</sup> Edition Wiley Blackwell, 2009. – P. 13–36.
22. Lipovsky A., Nitzan Y., Friedmann H., Lubart R. Sensitivity of *Staphylococcus aureus* strains to broadband visible light // *Photochem. Photobiol.* – 2009. – Vol. 85(1). – P.255–260.
23. Nikitina R.G., Kaplan M.A., Morozova T.G., et al. Role of laser energy density for photodynamic therapy of radiation injuries of the skin // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2005. – Vol. 140(5). – P. 558–560.
24. Mishra S., Imlay J. Why Do Bacteria Use So Many Enzymes to Scavenge Hydrogen Peroxide? // *Arch Biochem Biophys.* – 2012. – Vol. 525(2). – P.145–160.
25. Weishaupt K.R., Gomer C.J., Dougherty T.J. Identification of Singlet Oxygen as The Cytotoxic Agent in Photo-inactivation of a Murine Tumor // *Cancer Res.* – 1976. – Vol. 36. – P. 2326–2329.
26. Borrelli E., Bocci V. Basic Biological and Therapeutic Effects of Ozone Therapy in Human Medicine. in *Ozone Science and Technology / Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS)* [Ed. Rein Munter]. – Oxford, Eolss Publishers, 2010. [Available at: <http://www.eolss.net>] [Retrieved June 22, 2018]
27. Onyango A.N. Endogenous Generation of Singlet Oxygen and Ozone in Human and Animal Tissue: Mechanism, Biological Significance, and Influence of Dietary Components // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2016. – 22 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2398573>
28. Astuti S.D., Zaidan A., Setiawati E.M., Suhariningsih. Chlorophyll mediated photodynamic inactivation of blue laser on *Streptococcus mutans* // *AIP Conference Proceedings 1718*. – 2016. – 120001. Available at:<http://dx.doi.org/10.1063/1.4943353>
29. Grisham M.B. Methods of Detect Hydrogen Peroxide in Living Cells: Possibilities and Pitfalls // *Comparative Biochemistry and Physiology*. – 2013. – P. 1–10.
13. Astuti S.D., Arifianto D., Drantantiyas N.D.G., Nasution A.M.T., Abdurachman. Efficacy of CNC-Laser diode Combine with Chlorophylls to Eliminate *Staphylococcus aureus* Biofilm, *IEEE*, 2016, pp. 57–61.
14. Bocci V., Borrelli E., Travagli V., Zanardi I. The Ozone Paradox: Ozone Is a Strong Oxidant as Well as a Medical Drug, *Wiley Inter-science*, 2006.
15. Hegge A.B., Bruzell E., Kristensen S., Tonnesen H.H. Photoinactivation of *Staphylococcus epidermidis* biofilms and suspensions by the hydrophobic photosensitizer curcumin – Effect of selected nanocarrier: Studies on curcumin and curcuminoides XLVII, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2012, vol. 47(1), pp. 65–74.
16. Milenković S.M., Zvezdanović J.B., Anđelković T.D. The Identification of Chlorophyll and Its Derivatives in The Pigment Mixtures: Hplc-Chromatography, Visible and Mass Spectroscopy Studies, *Advanced technologies*, 2012, vol. 1(1), pp. 16–24.
17. Torres P.B., Chow F., Furlan C.M., Mandelli F. Standardization of A Protocol to Extract and Analyze Chlorophyll A and Carotenoids, *Brazilian J. Oceanogr.*, 2014, vol.62(1), pp. 57–63.
18. Porra R.J., Thompson W.A., Kriedemann P.E. Determination of accurate extinction coefficients and simultaneous equations for assaying chlorophylls a and b extracted with four different solvents: verification of the concentration of chlorophyll standards by atomic absorption spectroscopy, *Biochim. Biophys. Acta*, 1989, vol. 975, pp. 384–394.
19. Plaetzer K., Krammer B., Berlanda J., Berr F., Kiesslich T. Photophysics and photochemistry of photodynamic therapy: Fundamental aspects, *Lasers Med. Sci.*, 2009, vol. 24(2), pp. 259–268.
20. Liu J., Zeng Y., Lin F. Optic Experimental study on light scattering by biological cells with discrete sources method, *Opt. – Int. J. Light Electron Opt.*, 2016, vol. 127(11), pp. 4731–4735.
21. Wainwright M. *Photosensitisers in Biomedicine*. 1st Edition Wiley Blackwell, 2009. pp. 13–36.
22. Lipovsky A., Nitzan Y., Friedmann H., Lubart R. Sensitivity of *Staphylococcus aureus* strains to broadband visible light, *Photochem. Photobiol.*, 2009, vol. 85(1), pp. 255–260.
23. Nikitina R.G., Kaplan M.A., Morozova T.G., Drozhzhina V.V., Epatova T.V., Luk'yanova E.Yu. Role of laser energy density for photodynamic therapy of radiation injuries of the skin, *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2005, vol. 140(5), pp. 558–560.
24. Mishra S., Imlay J. Why Do Bacteria Use So Many Enzymes to Scavenge Hydrogen Peroxide?, *Arch Biochem Biophys.*, 2012, vol. 525(2), pp. 145–160.
25. Weishaupt K.R., Gomer C.J., Dougherty T.J. Identification of Singlet Oxygen as The Cytotoxic Agent in Photo-inactivation of a Murine Tumor, *Cancer Res.*, 1976, vol. 36, pp. 326–2329
26. Borrelli E., Bocci V. Basic Biological and Therapeutic Effects of Ozone Therapy in Human Medicine. in *Ozone Science and Technology* in *Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS)* by Rein Munter as ed. Oxford, Eolss Publishers, 2010. [Available at: <http://www.eolss.net>] [Retrieved June 22, 2018]
27. Onyango A.N. Endogenous Generation of Singlet Oxygen and Ozone in Human and Animal Tissue: Mechanism, Biological Significance, and Influence of Dietary Components, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 22 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2398573>
28. Astuti, S.D., Zaidan, A., Setiawati, E.M., Suhariningsih, 2016, Chlorophyll mediated photodynamic inactivation of blue laser on *Streptococcus mutans*, *AIP Conference Proceedings 1718*, 2016, 120001. <http://dx.doi.org/10.1063/1.4943353>
29. Grisham M.B. Methods of Detect Hydrogen Peroxide in Living Cells: Possibilities and Pitfalls, *Comparative Biochemistry and Physiology*, 2013, pp.1–10

# СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ИСТОЧНИКОВ ИЗЛУЧЕНИЯ С РАЗЛИЧНЫМИ ДЛИНАМИ ВОЛН В ЛЕЧЕНИИ СИНУСИТОВ

Г.П. Попова<sup>1,2</sup>, Я.А. Накатис<sup>1,3</sup>, М.А. Рымша<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>АО «Адмиралтейские верфи», Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>ФБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л.Г. Соколова» ФМБА, Санкт-Петербург, Россия

## Резюме

Воспалительные заболевания пазух носа – одна из самых распространенных нозологий с хорошо изученным патогенезом в практике оториноларинголога. Для ее лечения разработаны подробные рекомендации, следование которым, однако, не всегда позволяет полностью предотвратить переход заболевания в хроническую форму или возникновение рецидивов. Антимикробная фотодинамическая терапия (ФДТ) – перспективный метод лечения синуситов, уже доказавший свою эффективность, но еще не получивший широкого распространения в клинической практике. В работе описан опыт применения нового источника облучения на основе лазерных диодов, предназначенного для проведения ФДТ хронических синуситов с препаратами хлорина  $e_6$ . Для ранее прооперированных пациентов разработана и апробирована насадка для проникновения в пазуху через соустье. I-ой группе пациентов ФДТ проводили по общепринятой схеме с использованием лазера с длиной волны 662 нм, для облучения II-ой группы применяли источник облучения с длиной волны 405 нм. При ежедневном промывании носовой пазухи сроки купирования воспаления (оценивали по отсутствию патологического отделяемого при промывании) для пациентов I-ой группы составили в среднем 3,8 сут, а у пациентов II-ой группы – в среднем 5,4 сут. Проведен сравнительный анализ результатов лечения, которые оценивали клинически и рентгенологически на момент выписки и через 1 мес.

**Ключевые слова:** хронический синусит, антимикробная фотодинамическая терапия, диодный лазер.

**Для цитирования:** Попова Г.П., Накатис Я.А., Рымша М.А. Сравнение эффективности фотодинамической терапии при использовании источников излучения с различными длинами волн в лечении синуситов // *Biomedical Photonics*. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 14–18. doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-2-14-18

**Контакты:** Попова Г.П., e-mail: gala\_tt@mail.ru

## COMPARISON OF PHOTODYNAMIC THERAPY EFFICIENCY USING RADIATION SOURCES WITH DIFFERENT WAVELENGTHS IN THE TREATMENT OF SINUSITIS

Popova G.P.<sup>1,2</sup>, Nakatis Ya.A.<sup>1,3</sup>, Rymsha M.A.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>JSC “Admiralty Shipyards”, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Clinical Hospital No. 122 named after L. G. Sokolov FMBA, Saint-Petersburg, Russia

## Abstract

Inflammatory diseases of the sinuses – one of the most common nosologies in the practice of otorhinolaryngologist; its pathogenesis is well studied, and treatment recommendations are detailed. Following them, however, cannot completely prevent chronic disease or recurrence. Antimicrobial photodynamic therapy is a promising method of treating sinusitis, which has proved its effectiveness, but has not yet been widely used. This work describes our experience in photodynamic therapy with chlorin  $e_6$  of chronic sinusitis using a new laser diode-based irradiation source. For patients who had previous sinus surgery an adapter for penetration into the sinus through anastomosis was developed and tested. First group of the patients underwent photodynamic therapy (PDT) according to the conventional scheme, using a laser with a wavelength of 662 nm; while the second one underwent PDT using a 405 nm laser. With daily washing of the nasal sinus, the period of inflammation relief (evaluated by the absence of pathological discharge during washing) amounted to 3.8 full days on average in the first group of patients, compared to 5.4 days on average for the second group. We carried out the comparative analysis of the treatment results based on clinical assessment and radiological evaluation (CT) at the time of discharge from the hospital and 1 month later.

**Keywords:** chronic sinusitis, antibacterial photodynamic therapy, diode laser.

**For citations:** Popova G.P., Nakatis Ya.A., Rymsha M.A. Comparison of photodynamic therapy efficiency using radiation sources with different wavelengths in the treatment of sinusitis, *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8, no. 2, pp. 14–18. (in Russian) doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-2-14-18

**Contacts:** Popova G.P., e-mail: gala\_tt@mail.ru

## Введение

Антимикробная фотодинамическая терапия (АФДТ) – успешно используемый метод лечения воспалительных заболеваний, основанный на инактивации патогенной флоры, вызванной взаимодействием лекарственного вещества – фотосенсибилизатора (ФС) – и света с определенными характеристиками. Разработка новых видов фотосенсибилизаторов и источников облучения способствует широкому распространению АФДТ в различных отраслях медицины. Так в оториноларингологии антимикробную фотодинамическую терапию применяют для лечения острого и хронического синусита, хронического тонзиллита, хронического отита, гнойных заболеваний гортани [1, 2].

В настоящее время доказано, что и бактерии, и грибы – основные возбудители, вызывающие воспаление слизистых оболочек околоносовых пазух – образуют так называемые биопленки [3, 4]. Их возникновение – своеобразный защитный механизм, предохраняющий бактерии от воздействия иммунной системы организма и антибиотиков. Было показано, что бактерии, входящие в состав биопленок, более вирулентны, чем свободные формы [5]. В последние несколько десятилетий появилось много сообщений об эффективности эрадикации различных микроорганизмов с помощью АФДТ, в том числе имеются данные об эффективном лечении грамотрицательных и грамположительных антибиотик-резистентных биопленок [6].

Хронический синусит – полиэтиологичное заболевание, возникающее при сочетании нескольких причин, включая врожденные особенности иммунной системы, нарушение нормальной анатомии полости носа и наличие факторов окружающей среды в виде воспалительных и раздражающих агентов. Стандартные алгоритмы лечения не всегда оказываются в полной мере эффективными, и у ряда пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, необходимое для восстановления аэрации и дренажа пазухи, частота обострения заболевания не становится реже [7]. В соответствии с национальными и международными рекомендациями, обострения необходимо купировать с помощью назначения системной антибиотикотерапии, что, при регулярном повторении, не может не увеличивать вероятность возникновения антибиотикорезистентности [8]. На наш взгляд, ФДТ может здесь играть превентивную роль и выступать как способ лечения, позволяющий добиться хорошего эффекта в случае уже имеющейся антибиотикорезистентности, а также обладающий потенциалом предотвратить и ограничить рост антибиотикорезистентности у конкретного человека и в популяции в целом.

Фотодинамическая терапия воспалительных хронических синуситов проводится преимущественно

внутрипазушно: доступ в пазуху ранее не оперированным пациентам осуществляется посредством эндоназального вскрытия верхнечелюстной пазухи, доступ ранее оперированным пациентам осуществляется через расширенное соустье верхнечелюстной пазухи.

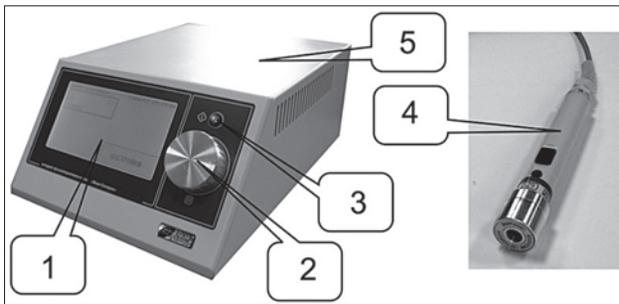
Традиционно при проведении ФДТ с хлорином  $e_6$  в качестве источника облучения используется лазер с длиной волны 662 нм [9, 10]. При этом все чаще появляются данные об использовании других лазерных или светодиодных источников, однако клинический опыт применения подобных методик пока невелик [11]. У ФС хлоринового ряда имеется пик поглощения в зоне около 405 нм, и при проведении пилотного исследования светодиодного облучения с данной длиной волны получен положительный результат [12], в связи с чем было решено продолжить более углубленное изучение эффективности его использования.

## Материалы и методы

В ЛОР-отделении клинической больницы № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России с 2015 по 2017 гг. было пролечено 22 пациента (13 мужчин и 9 женщин) по поводу хронического гнойного синусита в стадии обострения.

Критерием отбора для включения больных в исследование для проведения ФДТ было наличие у них хронического верхнечелюстного синусита в стадии обострения, подтвержденного предыдущими эпикризами, результатами компьютерной томографии околоносовых пазух (наличие патологического содержимого верхнечелюстных пазух) и эндоскопически (наличие отека, гиперемии слизистой оболочки полости носа, гнойного отделяемого в носовых ходах). Всем пациентам ранее было проведено хирургическое лечение хронического синусита, после которого естественное соустье верхнечелюстной пазухи в среднем носовом ходе или искусственное соустье в нижнем носовом ходе остались расширенными. В исследование не включали пациентов с соматическими хроническими заболеваниями в стадии обострения или декомпенсации. Также к критериям невключения относился прием антибиотиков в момент исследования по поводу данного эпизода обострения синусита или по любому другому поводу и распространенный полипозный процесс, который заполнял бы верхнечелюстную пазуху.

В качестве фотосенсибилизатора для ФДТ использовался препарат фотодитазин (ООО «БЕТА-ГРАНД», Россия, регистрационное удостоверение №ЛС 001246 от 18.05.2012) в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий 5 мг/мл. В каждую носовую пазуху в среднем вводили 7–9 мл раствора ФС,



**Рис. 1.** Комплекс на основе диодных лазеров и светодиодных излучателей «ШАТЛ-Комби ИК+»:

1. графический дисплей с пультом управления
2. ручка регулировки
3. кнопка старт/стоп
4. излучатель
5. блок управления

**Fig. 1.** Complex based on diode lasers and LED emitters "SHUTLE-COMBI IR+":

1. graphic display with control panel
2. adjustment knob
3. start / stop button
4. emitter
5. control unit



**Рис. 2.** Насадка для верхнечелюстной пазухи  
**Fig. 2.** Nozzle for maxillary sinus

при этом концентрация раствора для внутрипазушного введения соответствовала средней концентрации для внутривенного введения, обозначенной в инструкции для применения препарата. Пациентам проводили промывание пазухи под местной аппликационной анестезией с помощью канюли, затем ее продували воздухом для полного освобождения от жидкости, а после вводили подготовленный раствор фотосенсибилизатора. Для предотвращения вытекания раствора средний носовой ход или общий носовой ход тампонируют ватным тампоном, смоченным раствором фотодитазина, у пациентов, перенесших инфундибулотомию и максиллотомию соответственно. Местную анестезию осуществляли не в связи с самим промыванием, а для обеспечения комфортного тампонирувания.

Компанией ООО «АЛКОМ-МЕДИКА» (Россия) был разработан и изготовлен блок малой мощно-

сти со сменными излучателями – комплекс серии «ШАТЛ-Комби ИК+» на основе диодных лазеров и светодиодных излучателей (рис. 1). Комплекс обеспечивает одновременную работу с разными типами низкоэнергетических источников. В данном исследовании нами были использованы лазерные излучатели с рабочими длинами волн равными 662 нм и 405 нм. К ним подсоединяли специальную изогнутую насадку для проникновения в искусственное соустье верхнечелюстной пазухи (рис. 2).

Пациенты были разделены на две группы. Облучение носовых пазух у I-ой группы пациентов (9 человек) проводили лазером с длиной волны 662 нм и мощностью на выходе 50 мВт в течение 20 мин. 13 пациентам, составившим II-ую группу, облучение проводили при длине волны 405 нм и выходной мощности лазера 100 мВт в течение 20 мин.

В качестве критериев оценки эффективности ФДТ были выбраны длительность купирования обострения воспалительного процесса на основании наличия и количества гнойного отделяемого из пазух, длительность пребывания больного в стационаре и результаты рентгенологического исследования, выполненного по окончании лечения и повторенного через 1 мес после выписки.

### Результаты и обсуждение

У всех пациентов в ходе исследования не было отмечено проявлений фототоксичности и аллергических реакций. Конструкция излучателя была удобна в работе. Использование жесткой насадки позволяет использовать данную методику для ранее оперированных пациентов, имеющих широкое соустье верхнечелюстной пазухи. С помощью оптоволоконного световода выполнять данную процедуру было бы проблематично, так как угол изгиба у насадки для промывания пазухи достаточно велик и приводил к порче световода. Результаты купирования воспаления представлены в таблице.

Длительность пребывания больного в стационаре соответствует суточной длительности промываний верхнечелюстной пазухи.

Рентгенологически (по данным спиральной компьютерной томографии околоносовых пазух) по окончании лечения и через 1 мес наблюдалась положительная динамика у пациентов обеих групп.

Таким образом, результаты ФДТ с использованием лазерного излучателя с длиной волны 662 нм сопоставимы с литературными данными и подтверждают эффективность этого метода при лечении синуситов [10]. Использование излучателя с длиной волны 405 нм при проведении ФДТ показало хорошие клинические результаты: удалось добиться купирования воспаления, однако в более длительные сроки, нежели при использовании 662 нм. Нельзя не отметить, что

**Таблица**

Сроки купирования воспалительного процесса (появление чистых промывных вод) после сеанса фотодинамической терапии

**Table**

Terms of the inflammatory process relief (the appearance of clean washing water) after a session of photodynamic therapy

Количество суток до появления чистых промывных вод Days before the appearance of clean washing water	Число пациентов с полностью купированным воспалительным процессом The number of patients with fully arrested inflammatory process			
	I группа (n=9) Group I (n=9)		II группа (n=13) Group II (n=13)	
	Абс Abs	%	Абс Abs	%
3	4	44,5		
4	4	44,5	2	15,5
5			5	38,4
6	1	11	5	38,4
7			1	7,7

работа с данным видом облучателя со стороны пациентов отличалась высоким комплаенсом, так как большинству населения знакома лампа с синим светом и ее бактерицидная активность, что делает объяснение механизма действия проще. У всех пациентов на первые же сутки изменялся характер выделений, хотя они и не проходили полностью, что на наш взгляд является предпосылкой для изучения эффективности облучения источником с длиной волны 405 нм на бактериальных культурах. Также было бы интересно изучить эффективность воздействия света с данной длиной волны на биопленки. Глубина проникновения света с длиной волны 405 нм в ткани невелика, и именно при поверхностном расположении патологического очага использование фиолетового света оправдано. С учетом того, что фотосенсибилизаторы на основе хлорина  $e_6$  имеют в этой полосе спектра

интенсивный пик поглощения, это позволяет значительно сократить требования к мощности излучателя, что делает данный вид излучения перспективным для применения в антимикробной фотодинамической терапии синуситов.

**Заключение**

Описанный опыт клинического применения показывает, что лазерное излучение 405 нм эффективно в составе фотодинамической терапии хронических синуситов и, наряду с лазерным излучением 662 нм, может являться альтернативой стандартной схеме лечения синуситов в стадии обострения. Для получения достоверных статистических данных требуется набрать большее число пациентов, особенно для исследования эффективности лазерного источника 405 нм.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Лапченко А.С. Фотодинамическая терапия. Области применения и перспективы развития в оториноларингологии // Вестник оториноларингологии. – 2015. – Т. 80, № 6. – С. 4–9.
2. Мустафаев Д.М., Наседкин А.Н. Наш опыт фотодинамической терапии рака гортани. Материалы научно-практической конференции «Лазерные технологии в медицине: настоящее и будущее», 4–5 декабря 2014 г. // Лазерная медицина. – 2014. – Т. 1, № 4. – С. 42.
3. Tamashiro E., Antunes M.B., Palmer J.N., et al. Implications of bacterial biofilms in chronic rhinosinusitis // *Braz J Infect Dis.* – 2009. – Vol. 13, No. 3. – P. 232–5.
4. Healy D.Y., Leid J.G., Sanderson A.R., Hunsaker D.H. Biofilms with fungi in chronic rhinosinusitis // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2008. – Vol. 138, No. 5. – P. 641–7.
5. Foreman A., Psaltis A.J., Tan L.W., Wormald P.J. Characterization of bacterial and fungal biofilms in chronic rhinosinusitis // *Am J Rhinol Allergy.* – 2009. – Vol. 23, No. 6. – P. 556–61.
6. Khan S., Khan S.N., Meena R., et al. Photoinactivation of multidrug resistant bacteria by monomeric methylene blue conjugated gold

**REFERENCES**

1. Lapchenko A.S. Photodynamic therapy. Applications and development prospects in otorhinolaryngology, *Vestnik otorinolaringologii*, 2015, vol. 80, no. 6, pp. 4–9. (in Russian)
2. Mustafaev D.M., Nasedkin A.N. Our experience in photodynamic therapy of laryngeal cancer. Materials of the scientific-practical conference “Laser technologies in medicine: the present and the future”, December 4–5, 2014, *Lazernaya meditsina*, 2014, vol. 1, no. 4, pp. 42. (in Russian)
3. Tamashiro E., Antunes M.B., Palmer J.N., Cohen N.A., Anselmo-Lima W.T. Implications of bacterial biofilms in chronic rhinosinusitis, *Braz J Infect Dis*, 2009, vol. 13, no. 3, pp. 232–5.
4. Healy D.Y., Leid J.G., Sanderson A.R., Hunsaker D.H. Biofilms with fungi in chronic rhinosinusitis, *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008, vol. 138, no. 5, pp. 641–7.
5. Foreman A., Psaltis A.J., Tan L.W., Wormald P.J. Characterization of bacterial and fungal biofilms in chronic rhinosinusitis, *Am J Rhinol Allergy*, 2009, vol. 23, no. 6, pp. 556–61.
6. Khan S., Khan S.N., Meena R., Dar A.M., Pal R., Khan A.U. Photoinactivation of multidrug resistant bacteria by monomeric

- nanoparticles // *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. – 2017. – Vol. 174. – P. 150.
7. Mace J.C., Michael Y.L., Carlson N.E. Correlation between endoscopy score and quality of life changes after sinus surgery // *Arch otolaryngol head and neck surg.* – 2010. – Vol. 136, No. 4. – P. 340–346.
  8. Costelloe C., Metcalfe C., Lovering A., et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. – 2010. – Vol. 340. – c2096. doi:10.1136/bmj.c2096
  9. Лощенов В.Б., Линьков К.Г., Савельева Т.А. и др. Аппаратурное и инструментальное обеспечение флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. – 2013. – Т. 2, № 3. – С. 17–25.
  10. Исаев В.М., Наседкина Н., Зенгер В.Г. и др. Фотодинамическая терапия в лечении хронического гнойного гайморита // *Лазерная медицина*. – 2007. – Т. 11, вып. 2. – С. 34–39.
  11. Сапунов Д.А., Меллер А.Е., Шахова М.А. и др. Фотодинамическая терапия воспалительных заболеваний ЛОР-органов // *Biomedical photonics. Специальный выпуск 2017. Материалы VI Всероссийской конференции «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика»*. – С. 30–31.
  12. Попова Г.П., Накатис Я.А., Рымша М.А. Клиническая эффективность фотодинамической терапии хронических верхнечелюстных синуситов при использовании светодиодного источника облучения // *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae* (Журнал оториноларингологии и респираторной патологии). – 2018. – Vol. 24, No. 4. – С. 21–23.
7. Mace J.C., Michael Y.L., Carlson N.E. Correlation between endoscopy score and quality of life changes after sinus surgery, *Arch otolaryngol head and neck surg*, 2010, vol. 136, no. 4, pp. 340–346.
  8. Costelloe C., Metcalfe C., Lovering A., Mant D., Hay A.D. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis, *BMJ*, 2010, vol. 340, c2096. doi:10.1136/bmj.c2096
  9. Loschenov V.B., Lin'kov K.G., Savel'eva T.A., Loschenov M.V., Model' S.S, Borodkin A.V. Hardware and instrumental support of fluorescent diagnostics and photodynamic therapy, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*. 2013, vol. 2, no. 3, pp. 17–25. (in Russian)
  10. Isaev V.M., Nasedkin A.N., Zenger V.G., Ashurov Z.M., Reshetnikov A.V., Mustafaev D.M., Isaev E.V. Photodynamic therapy in the treatment of chronic purulent sinusitis, *Lazernaya meditsina*, 2007, vol. 11, no. 2, pp. 34–39. (in Russian)
  11. Sapunov D.A., Meller A.E., Shahova M.A., Kirillin M.YU., Popenko D.I., Shahov A.V. Photodynamic therapy of inflammatory diseases of ENT-organs, *Biomedical Photonics. Spetsial'nyy vypusk 2017. Materialy VI Vserossiyskoy konferentsii «Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika»*, pp. 30–31. (in Russian)
  12. Popova G.P., Nakatis YA.A., Rymsha M.A. Clinical efficacy of photodynamic therapy of chronic maxillary sinusitis using an LED radiation source, *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae (Zhurnal otorinolaringologii i respiratornoy patologii)*, 2018, vol. 24, no. 4, pp. 21–23. (in Russian)

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ПИЩЕВОДА

А.Н. Туманина<sup>1</sup>, А.А. Полежаев<sup>3</sup>, В.А. Апанасевич<sup>3</sup>, Л.И. Гурина<sup>1</sup>, М.В. Волков<sup>1</sup>,  
А.Ю. Тарасенко<sup>1</sup>, Е.В. Филоненко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава  
России, Владивосток, Россия

<sup>2</sup>МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,  
Москва, Россия

<sup>3</sup>Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Россия

### Резюме

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является достойной альтернативой хирургической резекции пищевода и эндоскопической резекции или диссекции слизистой (EMR, ESD) у пациентов с поверхностным раком пищевода при наличии у них тяжелых сопутствующих заболеваний, а также у пациентов с распространенной формой рака пищевода при выраженной злокачественной дисфагии. Больные поверхностным (7 человек) и стенозирующим (15 человек) раком пищевода получали ФДТ в качестве самостоятельного лечения, а также в качестве дополнения к комплексной терапии. В качестве фотосенсибилизатора применяли препарат радахлорин в дозе 0,6–0,8 мг/кг, который внутривенно вводили пациентам за 3 ч до начала облучения. Сеанс ФДТ проводили с использованием лазера с длиной волны 662 нм. Световая доза составила 150–300 Дж/см<sup>2</sup>. Применение ФДТ позволило достичь полного эффекта у 7 (100%) пациентов в группе с поверхностным (T1a-T1b) раком пищевода, где ФДТ применяли как единственный метод лечения или в сочетании с лучевой терапией. В группе пациентов со стенозирующим раком с помощью ФДТ удалось добиться полного восстановления питания после реканализации у 20% больных, частичного – у 66,7%. Таким образом, у 86,7% пациентов было восстановлено полноценное естественное питание, что значительно улучшило качество их жизни. ФДТ является методом выбора при лечении злокачественных новообразований верхних отделов пищевода, так как стентирование пищевода в данной ситуации может вызвать нежелательные субъективные ощущения.

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

**Для цитирования:** Туманина А.Н., Полежаев А.А., Апанасевич В.А., Гурина Л.И., Волков М.В., Тарасенко А.Ю., Филоненко Е.В. Опыт применения фотодинамической терапии в лечении рака пищевода // Biomedical Photonics. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 19–24. doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–2–19–24

**Контакты:** Туманина А.Н., e-mail: tumanina.a.n@mail.ru

## EXPERIENCE OF USING PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF ESOPHAGEAL CANCER

Tumanina A.N.<sup>1</sup>, Polezhaev A.A.<sup>3</sup>, Apanasevich V.A.<sup>3</sup>, Gurina L.I.<sup>1</sup>, Volkov M.V.<sup>1</sup>,  
Tarasenko A.Yu.<sup>1</sup>, Filonenko E.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>FSBI HE Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,  
Vladivostok, Russia

<sup>2</sup>P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRС of the Ministry of  
Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Primorsky Regional Oncology Center, Vladivostok, Russia

### Abstract

Photodynamic therapy (PDT) is a worthy alternative to surgical esophageal resection or endoscopic mucosal resection and dissection (EMR, ESD) in patients with superficial esophageal cancer with severe concomitant diseases as well as in patients with a common form of esophageal cancer with severe malignant dysphagia. Patients with superficial (7) and advanced (15) esophageal cancer received PDT as an independent method and as a supplement to complex treatment. Radachlorin was used as a photosensitizer at a dose of 0.6–0.8 mg/kg, administered intravenously 3 hours before irradiation. A PDT session was carried out using a laser with a wavelength of 662 nm. The light dose used was 150–300 J/cm<sup>2</sup>. The use of PDT made it possible to achieve the full effect in 7 (100%) patients in the group of superficial (T1a-T1b) esophageal cancer where PDT was either the only method of treatment or in combination with radiation therapy. In the group of patients with stenotic cancer the use of PDT made it possible to achieve full recovery of food intake after recanalization for 20% of patients, and partial – for 66.7%.

Thus, complete natural food intake was restored for 86.7% of patients which improved their quality of life. PDT is also a method of choice for cancer of the upper esophagus as esophageal stenting in this situation can cause unwanted subjective sensations.

**Key words:** photodynamic therapy, esophageal cancer, radachlorin,

**For citations:** Tumanina A.N., Polezhaev A.A., Apanasevich V.A., Gurina L.I., Volkov M.V., Tarasenko A.Yu., Filonenko E.V. Experience of using photodynamic therapy in the treatment of esophageal cancer, *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8, no. 2., pp. 19–24. (in Russian) doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–2–19–24

**Contacts:** Tumanina A.N., e-mail: tumanina.a.n@mail.ru

## Введение

Рак пищевода (РП) – трудно поддающееся лечению заболевание, занимающее 8-е место в структуре онкологической заболеваемости в мире и 6-е место среди причин смертности от злокачественных новообразований [1]. Несмотря на появление новых методов диагностики и лечения рака пищевода на ранних стадиях в последние годы, частота выявления больных с РП на III-IV стадиях заболевания по-прежнему остается очень высокой и составляет более 67% [2]. Важным показателем злокачественности течения рака пищевода являются низкие показатели 5-летней выживаемости, не превышающие 10–15% как в России, так и в странах Европы [3]. В половине случаев основным клиническим симптомом рака пищевода является дисфагия, возникающая при сужении просвета на 50–70% [4], когда возможности хирургического, лучевого, комбинированного и комплексного лечения ограничены [1, 2, 5]. Кроме того, существует большая группа больных (до 25%), у которых радикальное хирургическое вмешательство не может быть выполнено вследствие наличия у них тяжелых сопутствующих заболеваний и возрастных изменений [5]. Лучевая терапия (ЛТ) является методом выбора лечения РП этой категории больных, однако в этом случае высока вероятность возникновения рецидива заболевания с развитием стеноза. Кроме того, после облучения в дозах, соответствующих радикальной программе, проведение повторного курса ЛТ становится невозможным [6]. По этим причинам все чаще применяют эндоскопические методы лечения. Стандартом лечения поверхностного рака пищевода, особенно при его распространении в пределах слизистой оболочки, в настоящее время является эндоскопическая резекция (EMR) и эндоскопическая диссекция в подслизистом слое (ESD) [7]. Однако в случае кольцевых поражений, распространившихся более чем на две трети окружности пищевода, применение данных технологий (EMR и ESD) не рекомендуется вследствие высокого риска развития стойких стриктур пищевода после проведения терапии [7, 8]. Также актуальной проблемой остается разработка эндоскопических методов разрешения дисфагии, позволяющих восстановить пероральное питание и улучшить качество

жизни больных со стенозирующим раком пищевода [8, 9]. Наиболее перспективными в настоящее время являются малоинвазивные эндоскопические технологии (дилатация, реканализация, вызванная воздействием электролазерной деструкции, аргоноплазменной коагуляции или фотодинамической терапии) и эндопротезирование [3, 5].

Возможности современной онкологии значительно расширились с появлением фотодинамической терапии (ФДТ). Это уникальный двухкомпонентный метод лечения, основанный на использовании фотосенсибилизаторов (ФС), активируемых светом [10, 11]. Фотосенсибилизаторы накапливаются в злокачественной опухоли и задерживаются в ней дольше по сравнению с нормальными тканями. При локальном лазерном облучении светом определенной длины волны (на пике поглощения ФС) в опухоли начинается фотохимическая реакция с образованием синглетного кислорода и кислородных свободных радикалов, оказывающих токсическое воздействие на злокачественные клетки [4, 6, 7, 12, 13]. ФДТ является альтернативным методом лечения пациентов со стенозирующим раком пищевода, а также пациентов с поверхностной формой злокачественных новообразований данной локализации, имеющих противопоказание к радикальному лечению.

## Материалы и методы

Положенное в основу статьи исследование проводили с соблюдением норм Хельсинской декларации (1964 г., пересмотр 2013 г.). Исследование было проведено при одобрении Институциональной контрольной этической комиссии, на заседании которой также была утверждена форма информированного согласия на проведение эндоскопических манипуляций, в том числе ФДТ. Пациенты были проинформированы о методе ФДТ, его пользе и возможных рисках, схеме лечения и сроках госпитализации и контрольных осмотров. Все пациенты подписали перед началом лечения информированное согласие.

За период с 2015 по 2017 гг. эндоскопическая фотодинамическая терапия была проведена у 22 больных раком пищевода. Пациенты были поделены на

две группы, в первую из которых вошли 7 человек с поверхностной формой рака пищевода (T1a,bN0M0), отказавшихся от оперативного лечения или имевших тяжелую сопутствующую патологию или при наличии остаточной опухоли пищевода после ЛТ. В этой группе ФДТ применяли в качестве радикального метода лечения. Во вторую группу вошли 15 пациентов с местно-распространенной формой рака пищевода, которым ФДТ была проведена с целью паллиативного лечения для улучшения качества и увеличения продолжительности жизни. Условием для применения ФДТ было отсутствие глубокого изъязвления опухоли и пищеводно-медиастинального или пищеводно-респираторного свища. В обеих группах преобладали мужчины: первую группу составили 5 мужчин и 2 женщины, вторую – 15 мужчин. Возраст пациентов колебался от 47 до 76 лет и в среднем составил 58 лет. Во всех наблюдениях морфологически был подтвержден плоскоклеточный рак. Перед началом лечения для оценки дисфагии использовалась 4-степенная шкала А.И. Савицкого:

I-ая степень дисфагии – затруднения при приеме твердой пищи;

II-ая степень дисфагии – затруднения при приеме полужидкой пищи

III-ая степень дисфагии – затруднения при глотании жидкой пищи;

IV-ая степень дисфагии – затруднения при глотании воды, слюны.

В первой группе пациентов случаев дисфагии отмечено не было, во второй – степень дисфагии составила II-III. Размер опухолевого очага варьировал: у больных первой группы – от 2 до 5 см, у больных второй группы – до 7 см. Локализации злокачественной опухоли пищевода и опухолевого стеноза распределились следующим образом: в первой группе – в средней трети пищевода у 5 пациентов (71,4%) и в нижней трети пищевода – у 2 (28,6%), во второй группе: в верхней трети пищевода – у 6 (40%), в средней трети – у 8 (53,3%) и в нижней трети пищевода – у 1 (6,7%) больного. ФДТ в первой группе применяли в качестве самостоятельного метода лечения в связи с наличием противопоказаний к радикальному хирургическому лечению или в случае отказа от него у 3 (42,8%) больных и с целью деструкции остаточной опухоли после ЛТ – у 4 (57,2%) пациентов. Во второй группе ФДТ и последующее эндопротезирование (стенотомия) проводили у 10 (66,7%) больных с целью реканализации опухолевого стеноза при дисфагии III-ей степени и у 5 (33,3%) – как самостоятельный метод лечения в связи с высоким расположением опухоли и отсутствием возможности установить стент.

Перед началом проведения ФДТ в условиях полутемного помещения пациенту внутривенно

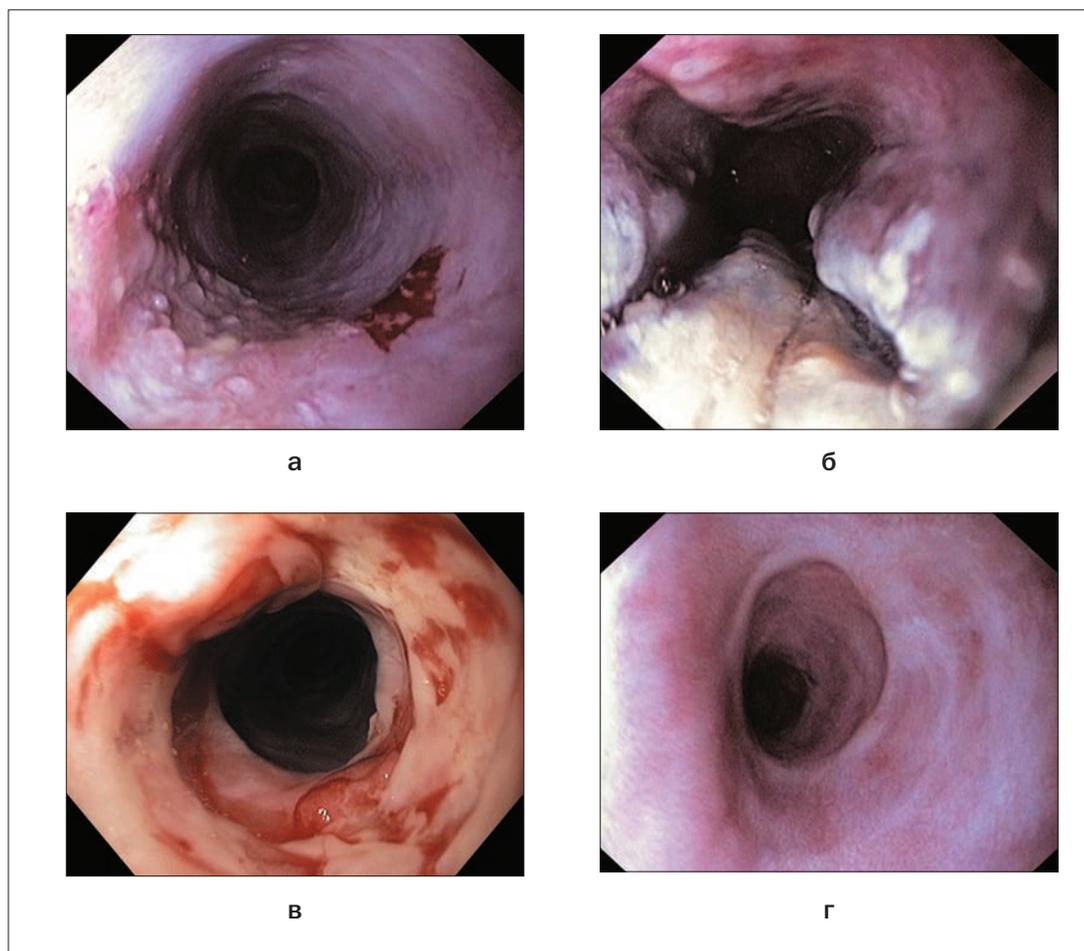
капельно вводили препарат радахлорин (ООО «РАДА-ФАРМА», Россия, регистрационное удостоверение №ЛС-001868 от 16.12.2011) в дозе 0,6–0,8 мг/кг. Сеанс ФДТ проводили через 3 ч после введения ФС с использованием лазера с длиной волны 662 нм (ООО «БИОСПЕК», Россия). Световая доза составляла 150–300 Дж/см<sup>2</sup>. Доставку излучения к месту воздействия осуществляли через канал гастроскопа. Кварцевый световод проводили через эндоскоп к дистальному краю опухоли, после чего выполняли полипозиционное лазерное облучение опухоли. Использовали кварцевые световоды с цилиндрическим диффузором протяженностью от 1 до 5 см. Дозу светового облучения подбирали индивидуально в зависимости от локализации, размеров опухоли и степени сужения пищевода. Количество позиций облучения варьировало от 1 до 3. Общее время полипозиционного облучения опухоли составило от 10 до 40 мин.

Всем больным после проведения эндоскопической ФДТ для профилактики проявлений кожной фототоксичности рекомендовали соблюдать световой режим, заключающийся в ограничении пребывания на солнце в течение 2 сут и, при необходимости, обезболивании в течение 4 сут. Контрольная эзофагогастроуденоскопия (ЭГДС) проводилась пациентам на 4-е сутки, затем через 1 мес и каждые 3 мес после сеанса ФДТ. Компьютерную томографию (КТ) грудной полости повторяли через каждые 3 мес. При наличии остаточной опухоли проводили повторный курс ФДТ через 3–4 нед после предыдущего. Нежелательные явления оценивали в первые четверо суток на основании жалоб больных (боль за грудиной, повышение температуры), визуального осмотра и при контрольной ЭГДС, выполненной на 4-ые сутки, а также через 1 мес после фотодинамической терапии. Боль оценивали по 10-бальной аналоговой шкале, и на 4-е сутки она не превышала 2–3 баллов. Интоксикационный синдром оценивали на основании жалоб больных и данных о повышении температуры. При эзофагоскопии оценивали эффективность ФДТ, а также возможность развития стенозов.

## Результаты и обсуждение

После первого курса ФДТ непосредственные результаты лечения оценивали на 4-5-е сутки. За это время происходила демаркация зоны некроза и частичное отторжение некротических масс в зоне реканализации, стихала местная воспалительная реакция (рис. 1).

В первой группе у всех больных в результате ФДТ получена полная регрессия опухоли. При полном эффекте, который мы наблюдали у 7 (100%) пациентов, во время контрольного эндоскопического исследования неизменная слизистая визуализировалась у 4 (57,2%) больных и у 3 (42,8%) – рубцы. Отсутствие



**Рис. 1.** Эндофотографии локализованной формы рака пищевода в различные сроки после ФДТ:

- а – до проведения ФДТ;
- б – 4-ые сутки после ФДТ;
- в – через 1 мес после ФДТ;
- г – через 30 мес после ФДТ

**Fig. 1.** Endophotographs of a localized form of esophageal cancer at various times after PDT:

- a – before PDT;
- б – 4th day after PDT;
- в – 1 month after PDT;
- г – 30 months after PDT

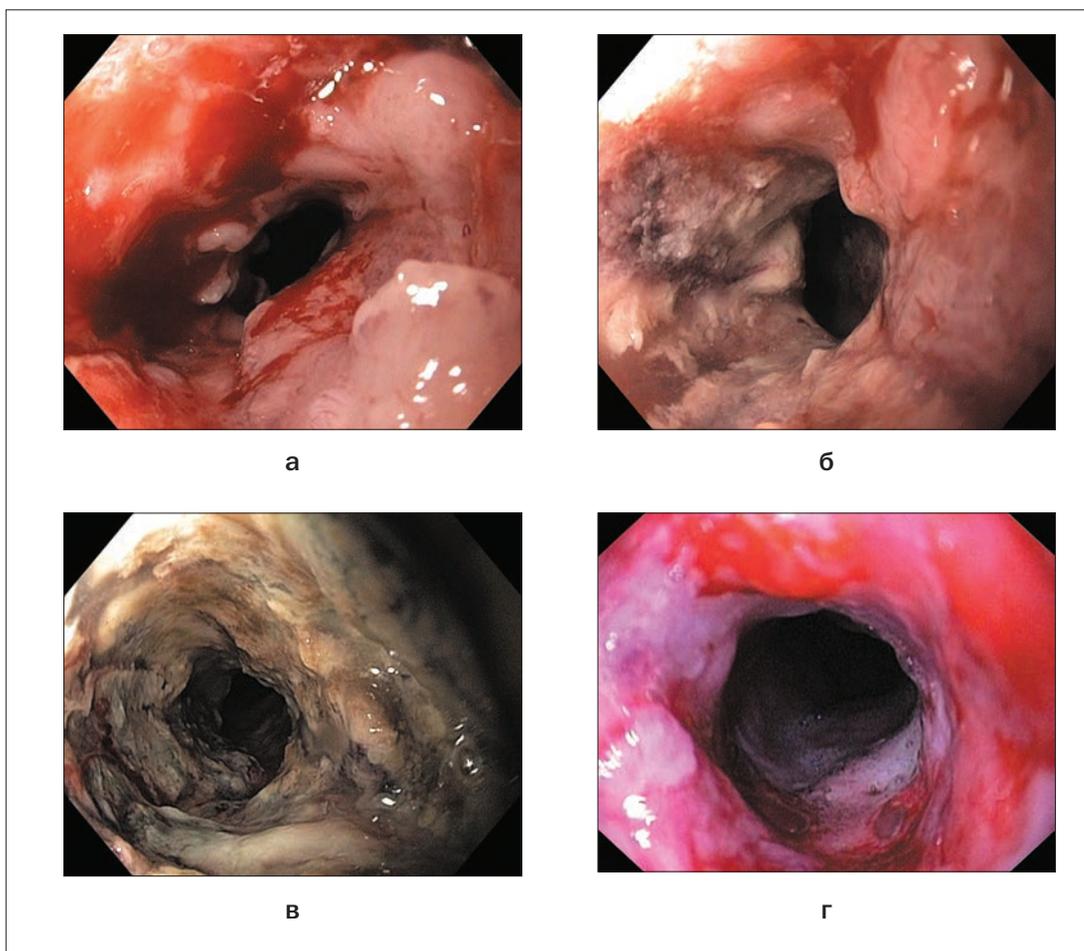
признаков роста опухолевого очага было оценено с помощью биопсии места локализации бывшей опухоли и хромоэндоскопии с 1%-ым раствором Люголя.

Средняя продолжительность наблюдения у пациентов с поверхностной формой рака пищевода составила после лечения 28 мес. Прогрессирование в виде отдаленных метастазов и местного рецидива было зарегистрировано только у одного пациента, которому в связи с этим был установлен стент. Результат был достигнут у всех 7 (100%) пациентов. У 2 (28,5%) пациентов с остаточной опухолью после ЛТ и получения полного эффекта от ФДТ, сформировался рубцовый стеноз пищевода II-ой степени, который был успешно ликвидирован с помощью эндоскопического бужирования.

Во второй группе больных эффект был оценен как полное и частичное восстановление просвета

пищевода. Полным восстановлением просвета пищевода считали достижение его диаметра 1 см и более после реканализации (рис. 2). При этом в случае полной реканализации просвета пищевода эндоскоп диаметром 9–12 мм свободно достигал желудка. Полная реканализация просвета пищевода, при которой пациенты могут употреблять практически любую пищу, была отмечена нами у 3 (20%) больных. Эффект от лечения у этой категории больных был поддержан проведением многокурсовой ФДТ. Максимально одному пациенту в рамках исследования было проведено 6 курсов ФДТ. Средняя продолжительность жизни этой категории больных составила 28,2 мес.

Частичное восстановление просвета пищевода после ФДТ отмечено нами у 10 (66,7%) больных. Восстановление просвета пищевода считали частичным,



**Рис. 2.** Эндофотографии опухолевого стеноза пищевода в различные сроки после ФДТ:

- а – до проведения ФДТ;
- б – после ФДТ;
- в – 4-ые сутки после ФДТ;
- г – через 1 мес после ФДТ

**Fig. 2.** Endophotographs of tumor stenosis of the esophagus at various times after PDT:

- a – before PDT;
- б – after PDT;
- в – 4th day after PDT;
- г – 1 month after PDT

если в результате реканализации его диаметр не превысил 0,6–0,8 см. При этом эндоскоп удавалось проводить за область опухолевого стеноза только с усилием или после дополнительной процедуры бужирования. Пациенты после частичной реканализации могли употреблять кашцеобразную или жидкую пищу, что соответствовало дисфагии II-III степени. В эту группу вошли пациенты с локализацией опухоли в верхней трети пищевода, и те, кому ФДТ выполнялось с целью реканализации перед установкой стента. Продолжительность жизни этой категории больных составила в среднем 10,2 мес.

Процедура реканализации просвета пищевода была не эффективна у 2 (13,3%) пациентов второй группы: после выполнения ФДТ и последующей термодеструкции диаметр пищевода у них остался

прежним, эндоскоп не удалось провести дистальнее стеноза, характер питания больных не изменился. В эту группу вошли пациенты с опухолевым стенозом верхней трети пищевода с распространением на гортань.

### Заключение

Таким образом, ФДТ является достойной альтернативой хирургической резекции пищевода или эндоскопической резекции слизистой (EMR, ESD) у пациентов с поверхностным раком пищевода при наличии у них тяжелых сопутствующих заболеваний, а также у пациентов с распространенной формой рака пищевода при выраженной злокачественной дисфагии. Применение ФДТ позволило достичь полного эффекта у 7 (100%) пациентов в группе поверх-

ностного (Т1а-Т1b) рака пищевода, где ФДТ была единственным методом лечения или сочеталась с лучевой терапией, проведенной ранее. В группе пациентов со стенозирующим раком ФДТ была эффективна у 13 (86,7%) больных, у 3 (20%) из которых удалось добиться полного восстановления просвета пище-

вода и еще у 10 (66,7%) – частичного, что улучшило качество и продолжительность жизни у этой категории больных. Так же ФДТ является методом выбора при раке верхних отделов пищевода, так как стентирование пищевода в данной ситуации может вызвать нежелательные субъективные ощущения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Королев М.П., Федотов Л.Е., Смирнов А.А., Оглоблин А.Л. Эндоскопическое стентирование стенозирующих заболеваний пищевода. Материалы 14-й Российской гастроэнтерологической недели. Москва // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – № 5. – С. 164–166.
2. Состояние онкологической помощи населению в 2017 году // под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018 г. – 236 с.
3. Yoon H.Y., Cheon Y.K., Choi H.J., Shim C.S. Role of Photodynamic Therapy in the Palliation of Obstructing Esophageal Cancer // *Korean J Intern Med.* – 2012. – Vol. 27, No. 3. – P. 278–284. doi: 10.3904/kjim.2012.27.3.278
4. Соколов В.В., Филоненко Е.В., Карпова Е.С. Фотодинамическая терапия раннего рака пищевода и желудка // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 1. – С. 58–59.
5. Странадко Е.Ф., Мазурин В.С., Шабаров В.Л., Майоров Г.А. Эндоскопическая фотодинамическая терапия рака пищевода // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – № 3. – С. 46.
6. Hatogai K., Yano T., Kojima T., et al. Salvage photodynamic therapy for local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma // *Gastrointest Endosc.* – 2016. – Vol. 83. – P.1130–1139.
7. Tanaka T., Matono S., Nagano T., et al. Photodynamic therapy for large superficial squamous cell carcinoma of the esophagus // *Gastrointest Endosc.* – 2011. – Vol. 73(1). – P. 1–6. doi: 10.1016/j.gie.2010.08.049
8. Lee H.H., Choi M.-G., Hasan T. Application of photodynamic therapy in gastrointestinal disorders: an outdated or re-emerging technique? // *Korean J Intern Med.* – 2017. – Vol. 32(1). – P. 1–10.
9. Muto M., Yano T. Photodynamic Therapy for Local Recurrence of Esophageal Cancer after Chemoradiotherapy // *An To Kagaku Ryoho.* – 2016. – Vol. 43, No. 7. – P. 1053–1057.
10. Lee H.H., Choi M.G., Hasan T. Application of photodynamic therapy in gastrointestinal disorders: an outdated or re-emerging technique? // *Korean J Intern Med.* – 2017. – Vol. 32, No. 1. – P. 1–10. doi: 10.3904/kjim.2016.200.
11. McCaughan J.S., Photodynamic therapy for obstructive esophageal malignancies // *Diagn. Ther. Endosc.* – 1999. – Vol. 5. – P. 167–174.
12. Shaoshan H., Qi Z., Wu Y. The inhibiting effect of photodynamic therapy and novel recombinant human endostatin on the in vivo growth of U251 human glioma xenografts // *Тихоокеанский мед. журнал.* – 2013. – № 4. – С. 67–71.
13. Mangiavillano B., Pagano N., Arena M., et al. Role of stenting in gastrointestinal benign and malignant diseases // *World J Gastrointest Endosc.* – 2015. – Vol. 16, No. 7(5). – P. 460–80. doi: 10.4253/wjge.v7.i5.460

## REFERENCES

1. Korolev M.P., Fedotov L.E., Smirnov A.A., Ogloblin A.L. Endoscopic stenting of stenosing esophageal diseases. Materials of the 14th Russian Gastroenterological Week. Moscow, *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2008, no. 5, pp. 164–166. (in Russian)
2. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V. *Malignant neoplasms in Russia in 2012 (incidence and mortality)* // - М., 2014-Р. 250.
3. Yoon H.Y., Cheon Y.K., Choi H.J., Shim C.S. Role of Photodynamic Therapy in the Palliation of Obstructing Esophageal Cancer, *Korean J Intern Med*, 2012, vol. 27, no. 3, pp. 278–284. doi: 10.3904/kjim.2012.27.3.278
4. Sokolov V.V., Filonenko E.V., Karпова E.S. Фотодинамическая терапия раннего рака пищевода и желудка *in Photodynamic therapy and photodynamics* . 2014. № 1. С. 58–59. Moscow, pp. 63–69.
5. Stranadko E.F., Mazurin V.S., Shabarov V.L., majors G. A. Endoscopic photodynamic therapy of esophageal cancer // *Photodynamic therapy and photodiagnosis*. 2013. No. 3. P.46.
6. Hatogai K., Yano T., Kojima T., Onozawa M., Daiko H., Nomura S., Yoda Y., Doi T., Kaneko K., Ohtsu A. Salvage photodynamic therapy for local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma, *Gastrointest Endosc*, 2016, vol. 83, pp.1130–1139.
7. Tanaka T., Matono S., Nagano T., Murata K., Sueyoshi S., Yamana H., Shirouzu K., Fujita H. Photodynamic therapy for large superficial squamous cell carcinoma of the esophagus, *Gastrointest Endosc*, 2011, vol. 73(1), pp. 1–6. doi: 10.1016/j.gie.2010.08.049
8. Lee H.H., Choi M.-G., Hasan T. Application of photodynamic therapy in gastrointestinal disorders: an outdated or re-emerging technique? *Korean J Intern Med*, 2017, vol. 32(1), pp. 1–10.
9. Muto M., Yano T. Photodynamic Therapy for Local Recurrence of Esophageal Cancer after Chemoradiotherapy, *An To Kagaku Ryoho*, 2016, vol. 43, no. 7, pp. 1053–1057.
10. Lee H.H., Choi M.G., Hasan T. Application of photodynamic therapy in gastrointestinal disorders: an outdated or re-emerging technique? *Korean J Intern Med*, 2017, vol. 32, no. 1, pp. 1–10. doi: 10.3904/kjim.2016.200.
11. McCaughan J.S., Photodynamic therapy for obstructive esophageal malignancies, *Diagn. Ther. Endosc.*, 1999, vol. 5, pp. 167–174.
12. Shaoshan H., Qi Z., Wu Y. The inhibiting effect of photodynamic therapy and novel recombinant human endostatin on the in vivo growth of U251 human glioma xenografts, *Tihookeanskii med. zhurnal*, 2013, no. 4, pp. 67–71.
13. Mangiavillano B., Pagano N., Arena M., Miraglia S., Consolo P., labichino G., Virgilio C., Luigiano C. Role of stenting in gastrointestinal benign and malignant diseases, *World J Gastrointest Endosc*, 2015, vol. 16, no. 7(5), pp. 460–80. doi: 10.4253/wjge.v7.i5.460

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ АКТИНИЧЕСКОГО КЕРАТОЗА

И.В. Решетов<sup>1</sup>, А.С. Фатьянова<sup>1</sup>, Ю.В. Бабаева<sup>1</sup>, М.М. Гафаров<sup>1</sup>, К. В. Огданская<sup>1</sup>,  
Т.Е. Сухова<sup>2</sup>, С.В. Корнев<sup>3</sup>, М.В. Денисенко<sup>4</sup>, Ю.С. Романко<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта», Калининград, Россия

<sup>4</sup>МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

### Резюме

В настоящее время фотодинамическая терапия (ФДТ) является одним из наиболее эффективных методов лечения актинического кератоза (АК). По мере роста показателей заболеваемости АК, главным образом, из-за популяризации отдыха в странах с повышенной инсоляцией, возрастает интерес к разработке новых и усовершенствованию существующих методов диагностики и лечения. Всё более востребованными становятся исследования, которые направлены на определение конечной эффективности ФДТ с учётом возникших побочных реакций и отдалённых косметических результатов. Природа света, необходимого для возбуждения фотосенсибилизатора (ФС), открывает новые возможности в области экспериментальных исследований, которые направлены на снижение частоты и степени выраженности побочных реакций при аналогичной эффективности применяемой терапии.

В обзорной статье приводятся результаты собственных и зарубежных исследований по диагностике и лечению АК за 2017–2019 гг.: определены возможности применения источников с естественным и коротковолновым излучением при различной глубине поражения кожи; представлена классификация роста очагов АК в базальном слое эпидермиса, увеличивающая возможность прогнозирования исходов заболевания; показана превалирующая значимость флуоресцентной диагностики (ФД) по сравнению с традиционными методами обследования; оценены преимущества применения ФДТ с использованием естественного света и искусственных источников облучения; описана возможность использования комбинации препаратов для повышения эффективности ФДТ на участках, плохо поддающихся лечению, и в очагах АК при высокой степени поражения базального слоя эпидермиса.

**Ключевые слова:** актинический кератоз, интраэпидермальная неоплазия кератиноцитов, плоскоклеточный рак кожи *in situ*, фотодинамическая терапия, флуоресцентная диагностика, фотосенсибилизатор, естественный свет, фотодитазин, аминолевулиновая кислота, криохирургия.

**Для цитирования:** Решетов И.В., Фатьянова А.С., Бабаева Ю.В., Гафаров М.М., Огданская К.В., Сухова Т.Е., Корнев С.В., Денисенко М.В., Романко Ю.С. Современные аспекты фотодинамической терапии актинического кератоза // Biomedical photonics. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 25–30. doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–2–25–30

**Контакты:** Гафаров М.М., e-mail: maratgafarov93@mail.ru

## MODERN ASPECTS OF PHOTODYNAMIC THERAPY OF ACTINIC KERATOSES

Reshetov I.V.<sup>1</sup>, Fatyanova A.C.<sup>1</sup>, Babaeva Yu.V.<sup>1</sup>, Gafarov M.M.<sup>1</sup>, Ogdanskaya K.V.<sup>1</sup>, Suhova T.E.<sup>2</sup>, Korenev S.V.<sup>3</sup>, Denisenko M.V.<sup>4</sup>, Romanko Yu.S.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup>SBHI of MA MRRCI n.a. M.F. Vladimirovskiy, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

<sup>4</sup>A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (A. Tsyb MRRC), Obninsk, Russia

### Abstract

Currently, photodynamic therapy (PDT) remains the most effective treatment for actinic keratosis (AK). With the increase in the incidence of AK, mainly due to the popularization of recreation in countries with increased insolation, there is an increasing interest in developing new methods of diagnostics and treatment and improving the existing ones. Studies that are aimed at determining the final efficacy of PDT, tak-

ing into account the resulting adverse reactions and long-term cosmetic results, are becoming increasingly popular. The nature of the light needed to excite a photosensitizer (PS) opens up new possibilities in the field of experimental studies that are aimed at reducing adverse reactions with similar efficacy of the applied therapy.

In the review article, we presented the results of our own and foreign studies on the diagnosis and treatment of AK for 2017–2019, namely: we determined the possibilities of using sources with natural and short-wave radiation at different depths of skin lesions; presented a classification of the growth of AK in the basal layer of the epidermis, which increases the possibility of predicting the outcomes of the disease; showed the prevailing efficiency of fluorescent diagnostics compared with traditional diagnostic methods; evaluated the advantages of PDT using natural light and artificial sources of radiation; described the possibility of using a combination of drugs to increase the effectiveness of PDT in difficult to treat areas and in AK foci with a high degree of damage to the basal layer of the epidermis.

**Key words:** actinic keratosis, keratinocytic *intraepidermal neoplasia*, *squamous cell carcinoma in situ*, photodynamic therapy, *fluorescence diagnostics*, *photosensitizer*, natural light, *fotoditazin*, aminolevulinic acid, cryosurgery.

**For citations:** Reshetov I.V., Fatyanova A.C., Babaeva Yu.V., Gafarov M.M., Ogdanskaya K.V., Suhova T.E., Korenev S.V., Denisenko M.V., Romanko Yu.S. Modern aspects of photodynamic therapy of actinic keratoses, *Biomedical photonics*, 2019, vol. 8, no. 2, pp. 25–30. (in Russian) doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–2–25–30

**Contacts:** Gafarov M.M., e-mail: maratgafarov93@mail.ru

Актинический кератоз (АК) представляет собой предраковое заболевание эпидермального слоя кожи, возникающее при хроническом воздействии ультрафиолетового излучения. Распространённость АК составляет, в среднем, до 8% у людей старше 40 лет и с возрастом имеет тенденцию к увеличению. Известно, что у людей с I и II типом кожи по Фитцпатрику риск развития АК возрастает до 40% [1–3]. Солнечный кератоз сопровождается пролиферацией атипичных кератиноцитов в базальном слое эпидермиса [4].

Актуальность выбранной проблемы определяется риском малигнизации очагов АК в плоскоклеточный рак кожи. К имеющимся факторам риска АК целесообразно добавить популяризацию отдыха в странах с высокой инсоляцией, а так же глобальные проблемы современного населения, включающие ожирение и употребление алкоголя [5,6]. Стоит отметить, что в некоторых случаях, интраэпидермальная неоплазия кератиноцитов склонна к спонтанной регрессии.

Очевидно, что правильно подобранный метод терапии и оценка прогнозов заболевания являются залогом успешного результата лечения. По мнению исследователей из Рурского университета Германии, общепринятая гистологическая классификация (KINI – KINIII) не определяет риски малигнизации АК, поэтому ими была проведена работа по определению глубины поражения кожи при интраэпидермальной неоплазии кератиноцитов. По результатам завершённого исследования было предложено выделить следующие типы роста очагов АК:

- PRO I (crowding), характеризующийся скученностью атипичных кератиноцитов в базальном слое эпидермиса;
- PRO II (budding) – почкование атипичных кератиноцитов в верхнем папиллярном слое дермы;
- PRO III (papillary sprouting) – прорастание папиллярных атипичных кератиноцитов в верхнюю дерму [8–9].

В работе L. Schmitz с соавт. было доказано, что риск развития ПКРК зависит от модели роста очагов АК в базальном слое эпителия [10]. Злокачественный потенциал плоскоклеточной карциномы *in situ* предполагает раннюю диагностику и лечение с целью снижения инвалидизации и смертности населения. Нередки случаи, когда оценка пораженных участков кожи клиническим и дерматоскопическим методами бывает затруднена. В этой статье описаны 2 клинических случая ПКРК, недостоверно оценённые как АК. Отсутствие результатов проводимой терапии определило проведение дополнительного исследования данных участков методом флуоресцентной диагностики (ФД), а верная интерпретация привела к точной верификации диагноза. Выводы ФД совпали с результатами контрольного гистологического исследования. Авторы рекомендуют использовать неинвазивный метод конфокальной микроскопии при диагностике сомнительных участков, а также в случае прогрессирования неоплазии или при отсутствии эффективности проводимой терапии [10].

К аналогичным выводам пришел G. Pellacani с соавт. из университета Модены и Реджо-Эмилия после анализа результатов лечения АК методом конфокальной флуоресцентной микроскопии после введения 5-фторурацила. По мнению исследователей, ФД является неинвазивной альтернативой гистологическому стандарту [12].

Целью собственного исследования авторов, выполненного в 2018 г., являлось изучение безопасности и эффективности локального применения фотодитазина при фотодинамической терапии (ФДТ) АК. В этом исследовании приняли участие 80 пациентов с АК, представленные двумя группами сравнения: основной и контрольной. Первую группу составили 40 больных со 151 очагом АК (средний возраст – 72 года). На рис. 1. продемонстрирован эффект лечения методом аппликационного применения фотодита-



**Рис. 1.** Очаг актинического кератоза:

- а – до лечения;
- б – через 3 мес после ФДТ

**Fig. 1.** Case of actinic keratoses:

- a – before treatment;
- b – 3 months after PDT

зина при воздействии ФДТ у данной группы пациентов с АК.

В контрольную группу было включено 40 пациентов (средний возраст – 65 лет) с 64 очагами АК, пролеченных методом криодеструкции жидким азотом, результаты которой представлены на рис. 2.

При проведении ФДТ применяли лазерный аппарат «ЛАМИ» (ООО «Новые хирургические технологии», Россия). В качестве ФС применялся 0,5%-ый гель фотодитазина (ООО «ВЕТА-ГРАНД», Россия), имеющий пик поглощения при 662 нм. Пациентам основной группы проводили один сеанс ФДТ после двухчасовой аппликации геля фотодитазина при следующих

параметрах облучения: плотность энергии – 200 Дж/см<sup>2</sup>, мощность – 0,14–0,48 Вт/см<sup>2</sup>. Больным контрольной группы проводили криодеструкцию очагов АК жидким азотом с использованием криоаппликатора.

Двухлетняя безрецидивная выживаемость в основной группе составила 92,5%, а в контрольной – 85%. Оценку косметических результатов и побочных эффектов терапии проводили через 24 мес по наличию и выраженности таких реакций, как: гиперемия, экссудация, рубцевание, атрофия и наличие уплотнений. Для этого применяли визуальную аналоговую шкалу (VAS), в которой значение 0 мм оценивалось как «очень плохо», а 100 мм – «очень хорошо».

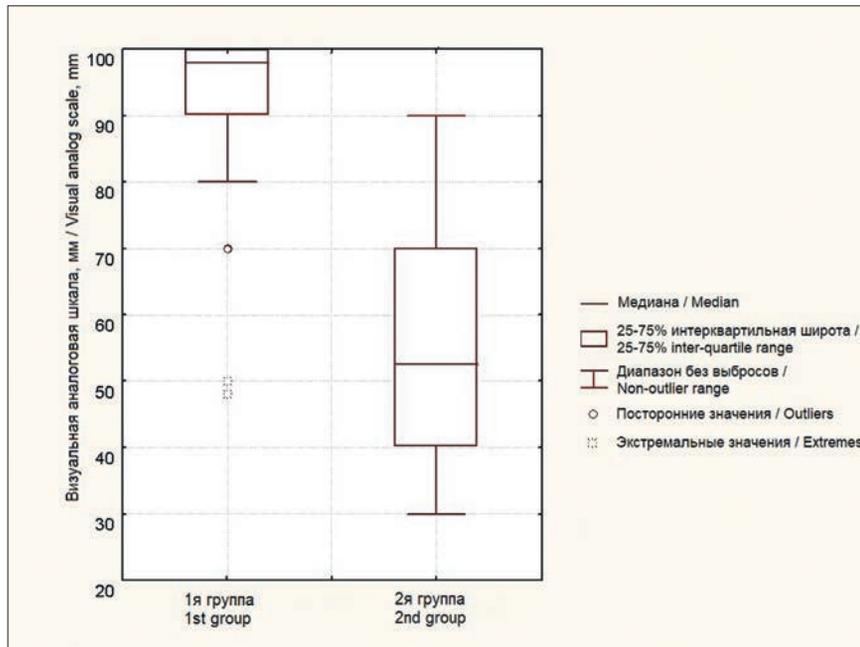


**Рис. 2.** Очаг актинического кератоза:

- а – до лечения;
- б – через 3 мес после криодеструкции

**Fig. 2.** Case of actinic keratoses:

- a – before treatment;
- b – 3 months after cryosurgery



**Рис. 3.** Оценка косметических результатов в основной и контрольных группах через 24 мес после лечения

**Fig. 3.** Evaluation of cosmetic results in the main and control groups 24 months after the treatment

Косметические результаты были достоверно выше после ФДТ ( $p < 0,05$ ) (рис. 3), а частота и выраженность побочных эффектов от лечения статистически не различались.

В современной медицине стратегическое значение имеют качественно-количественные характеристики факторов, направленных на снижение побочных эффектов и улучшение косметических результатов терапевтической коррекции. В этих целях за рубежом ведутся исследования ФДТ АК с использованием разных источников света. В большинстве зарубежных работ в качестве ФС используется аминоклевулиновая кислота (АЛК).

Е. Kohl с соавт. проведено исследование в университетской больнице Регенсбурга в Германии, в котором изучена эффективность криодеструкции и ФДТ с 5-АЛК при облучении естественным светом при лечении очагов АК. Исследователи считают, что ФДТ с 5-АЛК имеет ряд преимуществ перед методом криодеструкции, и результаты их работы могут быть использованы при лечении и профилактике АК [13].

Во Вроцлавском медицинском университете была опубликована работа по ФДТ с 5-АЛК АК, где возбуждение ФС проводили светом разной длины волны. Результаты исследования оценивали через 9 мес, эффективность ФДТ с 5-АЛК с использованием красного и зелёного света составила 92% и 87%, соответственно. По мнению авторов, ФДТ зелёным светом имеет такую же эффективность, как и облучение очагов АК красным светом, но отличается меньшей частотой и степенью выраженности болевых ощущений [14].

В исследовательской работе Р. Gholam с соавт. (Германия) представлено применение красного и синего источников света. Авторы определяли эффективность, переносимость, частоту побочных эффектов и косметические результаты лечения с наиболее предпочтительными источниками облучения. ФДТ с 5-АЛК АК оказалась успешной в 84% и 85% случаях, интенсивность болевых ощущений, оцененная по VAS, составила 6,1 и 5,4 мм, соответственно. По мнению авторской группы, оба источника излучения демонстрируют хорошие результаты и могут применяться при ФДТ с 5-АЛК АК [14].

В последнее время всё больше зарубежных исследователей отдают предпочтение использованию естественного света при ФДТ с 5-АЛК АК. Например, в университете Аристотеля (Греция) проводили терапевтическую коррекцию АК методом ФДТ с 5-АЛК с использованием естественного и искусственного источников облучения. Полученные результаты, оцененные через 12 мес после лечения, свидетельствуют об отсутствии значимой разницы в эффективности терапии (72% и 74%, соответственно). При этом исследователи отмечают, что в процессе проводимого лечения пациенты отдают предпочтение облучению естественным светом, вследствие меньшего количества побочных эффектов, зарегистрированных при его применении [16].

В то же время в медицинском центре Рабина (Израиль) проведена работа по лечению актинического хейлита естественным светом при ФДТ с 5-АЛК.

Завершенное учёными исследование было высоко валидным, а терапия оказалась успешной в 91% случаев [17].

Результаты работы G.N. Galimberti показывают высокую эффективность ФДТ с 5-АЛК с естественным светом при лекарственном применении гелей 5-АЛК и 5-фторурацила. ФС использовали в концентрации 16% и 5%. После 3 мес наступила регрессия 9 пораженных очагов, что составило 80% и 93%, соответственно [18].

В вышеизложенных работах очаги интраэпидермальной неоплазии кератиноцитов располагались в области лица, шеи и плеч. Известно, что лечение участков поражений данной локализации имеет хороший терапевтический прогноз, в то время как очаги АК, расположенные на дорсальной стороне кистей, трудно поддаются лечению. Ученые из университета Копенгагена (Дания) провели ряд исследований, в которых применяли комбинацию препаратов 5-АЛК и 5-фторурацила для лечения очагов АК, расположен-

ных на руках. Результаты воздействия только одной 5-АЛК показали достоверную эффективность в 52% случаев, а использование комбинации двух препаратов повысило эффективность терапии до 63%. При этом интенсивность болевых ощущений и частота появления эритемы кожи в разных группах достоверно не отличалась [19].

Таким образом, в условиях увеличения времени пребывания населения на открытом солнце, сочетающихся с факторами риска ожирения и употребления алкоголя, проблема эпидемиологии АК становится всё более актуальной. В настоящее время ФДТ является глобальным терапевтическим вектором в выборе инновационного метода лечения АК. Для повышения качественно-количественных характеристик эффективности терапии и улучшения косметических результатов, высокого комплаенса, а также снижения побочных реакций разрабатываются как новые ФС, так и новые методики проведения ФДТ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Memon A.A., Tomenson J.A., Bothwell J., Friedmann P.S. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population // *British Journal of Dermatology*. – 2000. – Vol. 142. – P. 1154–1159.
2. Schaefer I., Augustin M., Spehr C., et al. Prevalence and risk factors of actinic keratoses in Germany – analysis of multisource data // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2014. – Vol. 28. – P. 309–313.
3. Traianou A., Ulrich M., Apalla Z., et al. Risk factors for actinic keratosis in eight European centers: a case-control study // *British Journal of Dermatology*. – 2012. – Vol. 167. – P. 36–42.
4. Werner R.N., Stockfleth E., Connolly S.M., et al. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis – International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum – Short version // *European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2015. – Vol. 29. – P. 2069–2079.
5. Conforti C., Beninanti E., Dianzani C. Are actinic keratoses really squamous cell cancer? How do we know if they would become malignant? // *Clinics in Dermatology*. – 2018. – Vol. 36. – P. 430–432.
6. De Berker D., McGregor J.M., Mohd Mustapa M.F., et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017 // *British Journal of Dermatology*. – 2017. – Vol. 176. – P. 20–43.
7. Fargnoli M.C., Altomare G., Benati E., et al. Prevalence and risk factors of actinic keratoses in patients attending Italian dermatology clinics // *European Journal of Dermatology*. – 2017. – Vol. 27, is. 6. – P. 599–608.
8. Schmitz L., Oster-Schmid C., Stockfleth E. Nonmelanoma skin cancer – from actinic keratosis to cutaneous squamous cell carcinoma // *Journal der Deutschen Dermatologischen*. – 2018. – P. 1002–1013.
9. Schmitz L., Gambichler T., Gupta G., et al. Actinic keratosis show variable histological basal growth patterns – a proposed classification adjustment // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2018. – Vol. 32, is. 5. – P. 745–751.

## REFERENCES

1. Memon A.A., Tomenson J.A., Bothwell J., Friedmann P.S. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population, *British Journal of Dermatology*, 2000, vol. 142, pp. 1154–1159.
2. Schaefer I., Augustin M., Spehr C., Reusch M., Kornek T. Prevalence and risk factors of actinic keratoses in Germany – analysis of multisource data, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2014, vol. 28, pp. 309–313.
3. Traianou A., Ulrich M., Apalla Z., De Vries E., Bakirtzi K., Kalabalikis D., Ferrandiz L., Ruiz-de-Casas A., Moreno-Ramirez D., Sotiriadis D., Ioannides D., Aquilina S., Apap C., Micallef R., Scerri L., Pitkanen S., Saksela O., Altsitsiadis E., Hinrichs B., Magnoni C., Fiorentini C., Majewski S., Ranki A., Proby C.M., Stockfleth E., Trakatelli M. Risk factors for actinic keratosis in eight European centers: a case-control study, *British Journal of Dermatology*, 2012, vol. 167, pp. 36–42.
4. Werner R.N., Stockfleth E., Connolly S.M., Correia O., Erdmann R., Foley P, Gupta A.K., Jacobs A., Kerl H., Lim H.W., Martin G., Paquet M., Pariser D.M., Rosumeck S., Rowert-Huber H.-J., Sahota A., Sanguenza O.P., Shumack S., Sporbeck B., Swanson N.A., Torezan L., Nast A. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis – International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum – Short version, *European Academy of Dermatology and Venereology*, 2015, vol. 29, pp. 2069–2079.
5. Conforti C., Beninanti E., Dianzani C. Are actinic keratoses really squamous cell cancer? How do we know if they would become malignant? *Clinics in Dermatology*, 2018, vol. 36, pp. 430–432.
6. De Berker D., McGregor J.M., Mohd Mustapa M.F., Extton L.S., Hughes B.R. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017, *British Journal of Dermatology*, 2017, vol. 176, pp. 20–43.
7. Fargnoli M.C., Altomare G., Benati E., Borgia F., Broganelli P., Carbone A., Chimenti S., Donato S., Girolomoni G., Micali G., Moggio E., Parodi A., Piaserico S., Pistone G., Potenza C., Puviani M., Raucci M., Vaccari S., Veglio S., Zanca A., Peris K. Prevalence and risk factors of actinic keratoses in patients attending Italian dermatology clinics, *European Journal of Dermatology*, 2017, vol. 27, is. 6, pp. 599–608.
8. Schmitz L., Oster-Schmid C., Stockfleth E. Nonmelanoma skin cancer – from actinic keratosis to cutaneous squamous cell car-

10. Schmitz L., Gambichler T., Kost C., et al. Cutaneous squamous cell carcinomas are associated with basal proliferating actinic keratosis // *Br J Dermatol.* – 2018. doi: 10.1111/bjd.16536.
11. Cappilli S., Perino F., Coco V., et al. Use of reflectance confocal microscopy to diagnose occult basal cell carcinoma: 2 case reports // *JAAD Case Reports.* – 2018. – P. 599–601.
12. Pellacani G., Longo C. Reflectance confocal microscopy: a crucial role for actinic keratosis treatment monitoring // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* – 2018. – Vol. 32, Is. 7. – P. 1055.
13. Kohl E., Koller M., Zeman F., et al. Daylight photodynamic therapy versus cryosurgery for the treatment and prophylaxis of actinic keratoses of the face – protocol of a multicenter, prospective, randomized, controlled, twoarmed study // *BMC Dermatology.* – 2017. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12895-017-0064-7>
14. Osiecka B.J., Nockowski P., Szepietowski J.C. Treatment of Actinic Keratosis with Photodynamic Therapy Using Red or Green Light: A Comparative Study // *Acta Dermato-Venerologica.* – 2018. – Vol. 98. – P. 689–693.
15. Gholam P., Bosselmann I., Enk A., Fink C. Impact of red versus blue light on tolerability and efficacy of PDT: A randomized controlled trial // *JDDG – Journal of the German Society of Dermatology.* – 2018. – Vol. 16, Is. 6. – P. 711–718.
16. Sotiriou E., Evangelou G., Papadavid E., et al. Conventional vs. daylight photodynamic therapy for patients with actinic keratosis on face and scalp: 12-month follow-up results of a randomized, intra-individual comparative analysis // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* – 2018. – Vol. 32, Is. 4. – P. 595–600.
17. Levi A., Hodak E., Enk C.D., et al. Daylight photodynamic therapy for the treatment of actinic cheilitis // *Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine.* – 2019. – Vol. 35, Is. 1. – P. 11–16.
18. Galimberti G.N. Daylight Photodynamic Therapy Versus 5-Fluorouracil for the Treatment of Actinic Keratosis: A Case Series // *Dermatology and therapy.* – 2018. – Vol. 8. – P. 137–141.
19. De Berker D., McGregor J.M., Hughes B.R. British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for the management of actinic keratoses // *Br J Dermatol.* – 2007. – Vol. 2. – P. 222–230.
9. Schmitz L., Gambichler T., Gupta G., Stücker M., Stockfleth E., Szeimies R.M., Dirschka T. Actinic keratosis show variable histological basal growth patterns – a proposed classification adjustment, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2018, vol. 32, is. 5, pp. 745–751.
10. Schmitz L., Gambichler T., Kost C., Gupta G., Stücker M., Stockfleth E., Dirschka T. Cutaneous squamous cell carcinomas are associated with basal proliferating actinic keratosis, *Br J Dermatol*, 2018. doi: 10.1111/bjd.16536.
11. Cappilli S., Perino F., Coco V., Di Stefani A., Peris K. Use of reflectance confocal microscopy to diagnose occult basal cell carcinoma: 2 case reports, *JAAD Case Reports*, 2018, pp. 599–601.
12. Pellacani G., Longo C. Reflectance confocal microscopy: a crucial role for actinic keratosis treatment monitoring, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2018, vol. 32, is. 7, pp. 1055.
13. Kohl E., Koller M., Zeman F., Szeimies R.-M., Philipp-Dormston W.G, Prager W., Gerber P.A. Karrer S. Daylight photodynamic therapy versus cryosurgery for the treatment and prophylaxis of actinic keratoses of the face – protocol of a multicenter, prospective, randomized, controlled, twoarmed study, *BMC Dermatology*, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12895-017-0064-7>
14. Osiecka B.J., Nockowski P., Szepietowski J.C. Treatment of Actinic Keratosis with Photodynamic Therapy Using Red or Green Light: A Comparative Study, *Acta Dermato-Venerologica*, 2018, vol. 98, pp. 689–693.
15. Gholam P., Bosselmann I., Enk A., Fink C. Impact of red versus blue light on tolerability and efficacy of PDT: A randomized controlled trial, *JDDG – Journal of the German Society of Dermatology*, 2018, vol. 16, is. 6, pp. 711–718.
16. Sotiriou E., Evangelou G., Papadavid E., Apalla Z., Vrani F., Vakirlis E., Panagiotou M., Stefanidou M., Pombou T., Krasagakis K., Rigopoulos D., Ioannides D. Conventional vs. daylight photodynamic therapy for patients with actinic keratosis on face and scalp: 12-month follow-up results of a randomized, intra-individual comparative analysis, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2018, vol. 32, is. 4, p. 595–600.
17. Levi A., Hodak E., Enk C.D., Snast I., Slodownik D., Lapidoth M. Daylight photodynamic therapy for the treatment of actinic cheilitis, *Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine*, 2019, vol. 35, is. 1, pp. 11–16.
18. Galimberti G.N. Daylight Photodynamic Therapy Versus 5-Fluorouracil for the Treatment of Actinic Keratosis: A Case Series, *Dermatology and therapy*, 2018, vol. 8, pp. 137–141.
19. De Berker D., McGregor J.M., Hughes B.R. British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for the management of actinic keratoses, *Br J Dermatol*, 2007, vol. 2, pp. 222–230.

# СОНОДИНАМИЧЕСКАЯ И СОНО-ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ

Д.А. Церковский, Е.Л. Протопович, Д.С. Ступак

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии  
им. Н.Н. Александрова, Лесной, Республика Беларусь

## Резюме

В представляемой публикации авторами произведен анализ результатов применения сонодинамической и соно-фотодинамической терапии с фотосенсибилизирующими агентами различных классов (гематопопорфирин, 5-аминолевулиновая кислота, производные хлорина и др.) в экспериментальных исследованиях и клинической онкологии. В ряде *in vitro* и *in vivo* исследований доказана высокая противоопухолевая эффективность указанных выше методов лечения. Ультразвуковое воздействие с частотой импульсов 1–3 МГц и интенсивностью от 0,7 до 5 Вт/см<sup>2</sup> в отдельности и в комбинации с фотооблучением экспериментальных опухолей, позволяет существенно повысить эффективность лечения. Это стало основой для апробации методов у пациентов со злокачественными новообразованиями различных локализаций. Учеными из стран Юго-Восточной Азии представлены предварительные результаты применения сонодинамической и соно-фотодинамической терапии с фотосенсибилизаторами в лечении злокачественной патологии молочной железы, желудка, пищевода, предстательной железы, легкого и головного мозга. Анализ полученных данных свидетельствует об отсутствии серьезных нежелательных явлений и повышении противоопухолевой эффективности лечения, в которое были включены данные методы лечения с фотосенсибилизаторами хлоринового ряда.

**Ключевые слова:** сонодинамическая терапия, соно-фотодинамическая терапия, фотосенсибилизаторы, злокачественные новообразования.

**Для цитирования:** Церковский Д.А., Протопович Е.Л., Ступак Д.С. Сонодинамическая и соно-фотодинамическая терапия в онкологии // Biomedical Photonics. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 31–46. doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-2-31-46

**Контакты:** Церковский Д.А., email: tzerkovsky@mail.ru.

## SONODYNAMIC AND SONO-PHOTODYNAMIC THERAPY IN ONCOLOGY

Tzerkovsky D.A., Protopovich E.L., Stupak D.S.

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Lesnoy, Republic of Belarus

## Abstract

In the present publication, authors have analyzed the results of using sonodynamic and sono-photodynamic therapy with photosensitizing agents of various classes (hematoporphyrin, 5-aminolevulinic acid, chlorin derivatives, etc.) in experimental oncology. In a number of *in vitro* and *in vivo* studies, the high antitumor efficacy of the above treatment methods has been proven. Ultrasonic treatment with a pulse frequency of 1–3 MHz and an intensity of 0.7 to 5 W/cm<sup>2</sup>, independently and in combination with photo-irradiation of experimental tumors, can significantly improve the cytotoxic properties of photosensitizers. This became the basis for testing the methods in patients with malignant neoplasms of various localizations. Scientists from South-East Asia presented the preliminary results of the use of sonodynamic and sono-photodynamic therapy with photosensitizers in the treatment of malignant pathology of the mammary gland, stomach, esophagus, prostate, lung and brain. Analysis of the obtained data indicates the absence of serious adverse events and an increase in the antitumor efficacy of treatment, which included these treatment methods with chlorin-type photosensitizers.

**Key words:** sonodynamic therapy, sono-photodynamic therapy, photosensitizers, malignant tumors.

**For citations:** Tzerkovsky D.A., Protopovich E.L., Stupak D.S. Sonodynamic and sono-photodynamic therapy in oncology, *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8, no. 2, pp. 31–46. (in Russian) doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-2-31-46

**Contacts:** Contacts: Tzerkovsky D.A., email: tzerkovsky@mail.ru.

## Введение

В настоящее время широко изучается возможность использования ультразвукового излучения (УЗ) в качестве противоопухолевого агента. Исследование биологических эффектов ультразвуковых колебаний различной частоты, интенсивности и продолжительности действия показало, что УЗ обладает соответствующей активностью [1, 2].

По мнению ряда авторов, УЗ с частотой импульсов 0,5–3 МГц и интенсивностью 0,5–5 Вт/см<sup>2</sup> способно увеличивать цитотоксичность различных химиопрепаратов, что связано с увеличением проницаемости клеточных мембран и реализацией эффектов кавитации, гипертермии и соно-индуцированного свободно-радикального окисления биологических структур опухолевой клетки [3–5]. Новое направление получило название «сонодинамическая терапия» (СДТ), а такие препараты принято называть соносенсибилизаторами (СС). К классу СС, в первую очередь, относят радиосенсибилизаторы (димексид, метранидазол) и ряд химиопрепаратов (блеомицин, адриамицин, цисплатин, этопозид, 5-фторурацил и др.) [6, 7].

Вместе с тем, в начале 90-х гг. XX века группой исследователей из Токио под руководством Т. Yumita [8] были опубликованы первые результаты, подтверждающие высокую эффективность СДТ с фотосенсибилизатором (ФС) гематопорфирин.

В последние годы были опубликованы результаты исследований *in vitro* и *in vivo*, свидетельствующие о высокой противоопухолевой эффективности предложенного метода в лечении ряда нозологических форм злокачественных опухолей (рак молочной железы, легкого, печени, кишечника, поджелудочной железы, саркома мягких тканей, меланома кожи, остеосаркома, асцитные формы новообразований яичника, лейкемии, глиомы [4, 9]). Основные результаты данных исследований представлены в табл. 1 и 2.

В ряде публикаций авторами представлены данные о синергетическом усилении цитотоксичности фотосенсибилизаторов при комбинированном воздействии на сенсibilизированную опухолевую клетку нескольких физических факторов (ультразвуковое и лазерное излучение) [1, 4, 32–34]. Данное направление получило название соно-фотодинамическая терапия (СФДТ). Результаты основных исследований с использованием СФДТ представлены в табл. 3.

### Основные механизмы СФДТ

В основе противоопухолевого соно-фотодинамического эффекта лежат реакции, развивающиеся:

1. при фотодинамическом воздействии:

– прямое цитотоксическое воздействие за счет свободно-радикального окисления биологических структур (рис. 1) [43, 44];

– нарушение кровоснабжения опухолевой ткани за счет повреждения эндотелия кровеносных сосудов, питающих опухоль (рис. 1) [43–45];

– активация компонентов системы иммунитета (рис. 1) [43–45].

2. при сонодинамическом воздействии:

– физические процессы (рис. 2) [1, 2, 46];

– физико-химические процессы (рис. 2) [1, 2, 46];

– биологические реакции (рис. 2) [1, 2, 46].

Результатом всех выше перечисленных реакций, протекающих в опухолевой клетке, при комбинированном воздействии фотосенсибилизирующих агентов, ультразвукового и лазерного излучений являются апоптоз, некроз и аутофагия [1, 2, 43–46].

Апоптоз развивается вследствие реализации сонодинамического и фотодинамического эффектов при низкой интенсивности излучений, некроз – при использовании излучений высокой интенсивности. В первом случае триггерным механизмом является нарушение целостности мембран митохондрий и лизосом, приводящее к быстрому высвобождению митохондриального цитохрома С в цитозоль с последующей активацией апоптосома и прокаспазы-3 [1, 2, 43–46]. Во втором случае (характерно для фотодинамического воздействия) таковым является повреждение компонентов микроциркуляторного русла опухоли с развитием сосудистого стаза, тромбоза и полнокровия. По мнению большинства авторов, основополагающим моментом, запускающим процесс некроза, является создание в цитоплазме повышенной концентрации ионов Ca<sup>2+</sup> вследствие нарушения целостности мембран митохондрий и эндоплазматического ретикулаума. Представленные выше ионы активируют цистеиновые протеиназы – кальпаины – приводящие к разрушению лизосом и высвобождению лизосомальных ферментов (катепсины) с последующим запуском кальпаин-катепсинового пути развития некротической гибели опухолевой клетки [43, 44].

### Опыт клинической апробации СФДТ у пациентов со злокачественными опухолями

Несколькими авторскими коллективами предпринимаются первые попытки применения СДТ и СФДТ в клинических условиях. Получены предварительные результаты, свидетельствующие об эффективности и безопасности предлагаемого метода в лечении метастатического рака молочной железы, опухолей головы и шеи, колоректального рака, опухолей легкого, пищевода, предстательной железы [33, 47–49].

T. Inui et al. сообщили о успешном наблюдении пациентки с терминальной стадией рака молочной железы с инвазией в кожные покровы после предшествующего хирургического лечения (октябрь 2011 г.), пролеченной с использованием Gc protein-derived macrophage-activating factor (GcMAF; внутримышечно;

**Таблица 1**  
 Применение сонодинамической терапии в эксперименте *in vitro*

**Table 1**  
 Application of sonodynamic therapy in an *in vitro* experiment

Авторы Authors	Штамм опухоли Tumor strain	ФС, доза (мг/кг) PS, dose (mg/kg)	Параметры ультразвука Ultrasound parameters	Эффективность Efficacy
Xiong W. et al., 2015 [10]	Саркома 180 Sarcoma 180	Синопорфирин натрия, 0,05 мкг/мл Synoporphyrin sodium, 0.05 mg/kg/ml	1,1 МГц 2 Вт 0,5; 1 и 1,5 мин 1,1 MHz 2 W 0.5; 1 and 1.5 minutes	Количество жизнеспособных клеток: ФС + УЗ (0,5 мин) – 63,54%; ФС + УЗ (1 мин) – 48,79%; ФС + УЗ (1,5 мин) – 19,55% (p<0,05). Количество апоптотических клеток: контроль – 4,1%; ФС + УЗ (0,5 мин) – 44,2%; ФС + УЗ (1 мин) – 49,15%; ФС + УЗ (1,5 мин) – 79,5% (p<0,05). Amount of viable cells: PS + US (0.5 minute) – 63.54%; PS + US (1 minute) – 48.79%; PS + US (1.5 minute) – 19.55% (p<0.05) Amount of apoptotic cells: PS + US (0.5 minute) – 44.2%; PS + US (1 minute) – 49.15%; PS + US (1.5 minute) – 79.5% (p<0.05)
Sun H. et al., 2015 [11]	Адено-карцинома эндометрия Ishikawa, HEC-1a Endometrial adeno-carcinoma, Ishikawa, HEC-1a	Гемато-порфирин, 15 и 50 мкг/мл Hematoporphyrin, 15 and 50 mg/kg/ml	1 МГц, 1 Вт/см <sup>2</sup> ; 1 мин – Ishikawa; 1 МГц, 2 Вт/см <sup>2</sup> , 4 мин – HEC-1a 1 MHz, 1 W/cm <sup>2</sup> , 1 minute – Ishikawa; 1 MHz, 2 W/cm <sup>2</sup> ; 4 minutes – HEC-1a	Количество жизнеспособных клеток: Ishikawa: контроль – 100%; ФС – 85%; УЗ – 45%; ФС + УЗ – 25% (p<0,01). HEC-1a: контроль – 100%; ФС – 50%; УЗ – 80%; ФС + УЗ – 15% (p<0,01). Количество апоптотических клеток: Ishikawa: контроль – 0%; ФС – 10%; УЗ – 90%; ФС + УЗ – 95% (p<0,05). HEC-1a: контроль – 10%; ФС – 45%; УЗ – 20%; ФС + УЗ – 70% (p<0,01). Amount of viable cells: Ishikawa: control – 100%, PS – 85%, US – 45%, PS + US – 25% (p<0.01) HEC-1a: control – 100%, PS – 50%, US – 80%, PS + US – 15% (p<0.01). Amount of apoptotic cells: Ishikawa: control – 0%, PS – 10%, US – 90%, PS + US – 95% (p<0.05) HEC-1a: control – 10%, PS – 45%, US – 20%, PS + US – 70% (p<0.01).

Li Y.N. et al., 2015 [12]	Остеосаркома UMR106 Osteosarcoma UMR106	5-аминолевулиновая кислота(5-АЛК), 2 мкг/мл 5-aminolevulinic acid (5-ALA), 2 mkg/ml	1 МГц, 2 Вт/см <sup>2</sup> , 7 мин 1 МГц, 2 W/cm <sup>2</sup> , 7 minutes	Количество апоптотических клеток в группе ФС + УЗ – 27.2±3.4% (p<0,05); Активные формы O <sub>2</sub> – 32.6±2.2% (p<0,05) по сравнению с контролем, УЗ, ФС. Amount of apoptotic cells: in PS + US group – 27.2±3.4% (p<0.05) Reactive oxygen species – 32.6±2.2% (p<0.05) in comparison with control, US and PS.
Hu Z. et al., 2015 [13]	Меланома Melanoma	5-АЛК, 2 мкг/мл 5-ALA, 2 mkg/ml	1 МГц, 1,5 Вт/см <sup>2</sup> 1 МГц, 1.5 W/cm <sup>2</sup>	В группе ФС + УЗ: количество апоптотических клеток, % генерации активных форм O <sub>2</sub> достоверно выше (p<0,05). Отмечена сверхэкспрессия гена miR-34a (в 16 раз выше, чем в группах сравнения). Снижение уровня антиапоптотических факторов (BCL2, CCND1, CDK6, SIRT1). In PS + US group: amount of apoptotic cells, % of reactive oxygen species generation is significantly higher (p<0.05). Marked overexpression of the miR-34a gene (16 times higher than in comparison groups). Reduced anti-apoptotic factors (BCL2, CCND1, CDK6, SIRT1).
Liu X. et al., 2015 [14]	Остеосаркома MG-63 Osteosarcoma MG-63	Гемато-порфирин, 20 мкг/мл Hemato-porphyrin, 20 mkg/ml	1 Вт/см <sup>2</sup> , 0,5 мин 1 W/cm <sup>2</sup> , 0.5 minutes	В группе ФС + УЗ отмечено достоверное увеличение интенсивности апоптоза (прокаспаза-3, каспаза 3 и 9). In the PS + US group, a significant increase in the intensity of apoptosis was noted (pro-caspase-3, caspase 3 and 9).
Wang X. et al., 2015 [15]	Гепато-целлюлярная карцинома HepG2 Hepatocellular carcinoma HepG2	Гипокреллин В, 2,5 мкг/мл Hydrocrillin B, 2.5 mkg/ml	0,46 Вт/см <sup>2</sup> , 8 с 0,46 W/cm <sup>2</sup> 8 seconds	В группе ФС + УЗ выявлено более интенсивное повреждение митохондрий, лизосом, комплекса Гольджи, эндоплазматического ретикулума. In the PS + US group, more intense damage to mitochondria, lysosomes, the Golgi complex, and the endoplasmic reticulum was detected.
Xiang J. et al., 2014 [16]	Карцинома яичников человека HO-8910 Human ovarian carcinoma HO-8910	Метиленовый синий, 100 мкг/мл Methylene blue, 100 mkg/ml	1,7 МГц, 0,46 Вт/см <sup>2</sup> , 5 с 1,7 MHz, 0.46 W/cm <sup>2</sup> , 5 seconds	Количество колоний HO-8910 в группах: ФС + УЗ – 4 (p<0,05); ФС – 30; УЗ – 25. The number of HO-8910 colonies in groups: PS + US – 4, PS – 30, US – 25 (p<0.05).

Dai S. et al. 2014 [17]	Глиома С6 Glioma C6	Гемато-порфирин, 20 мкг/мл Hemato-porphyrin, 20 mkg/ml	0,6; 0,8 и 1 МГц, 1 Вт/см <sup>2</sup> , 1 мин 0,6, 0,8 and 1 MHz, 1 W/cm <sup>2</sup> , 1 minute	Количество жизнеспособных клеток: при УЗ (0,6 МГц) – 43,2±3,2% при УЗ (0,8 МГц) – 57,1±3,7% при УЗ 1 МГц – 60,2±2,6%. Количество апоптотических клеток: контроль – 4,2±0,5% УЗ – 16±0,8%; ФС+УЗ – 49,4±2,6% (p<0,05). Amount of viable cells: US (0.6 MHz) – 43.2±3.2% US (0.8 MHz) – 57.1±3.7% US (1 MHz) – 60.2±2.6% Amount of apoptotic cells: control – 4.2±0.5% US – 16±0.8%; PS + US – 49.4±2.6% (p<0.05)
Li Y.J. et al. 2014 [18]	Рак поджелудочной железы Саран-1 Pancreas carcinoma Saran-1	5-АЛК, 5 мкг/мл 5-ALA, 5 mkg/ml	1 МГц, 2 Вт/см <sup>2</sup> , 5 мин 1 МГц, 2 W/cm <sup>2</sup> , 5 minutes	Количество жизнеспособных клеток: контроль – 100%; УЗ – 85±5,2%; ФС + УЗ – 59,2±7,9% (p<0,05). Количество апоптотических клеток: контроль – 9,1±1,2%; ФС – 9,5±1,2% (p=0,078); УЗ – 13,1±1,5%; ФС + УЗ – 34,6±5,6% (p<0,001). Amount of viable cells: control – 100%, US – 85±5.2%, PS + US – 59.2±7.9% (p<0.05) Amount of apoptotic cells: control – 9.1±1.2%, PS – 9.5±1.2% (p=0.078), US – 13.1±1.5%, PS + US – 34.6±5.6% (p<0.001).
Su X. et al. 2014 [19]	Миелогенная лейкемия человека K562 Human myelogenous leukemia K562	Протопорфирин, 5 мкг/мл Protoporphyrin, 5 mkg/ml	1,1 МГц, 1 Вт/см <sup>2</sup> , 1 мин 1,1 МГц, 1 W/cm <sup>2</sup> , 1 minute	Количество жизнеспособных клеток: контроль – 100%; ФС – 91,1% (p>0,05); УЗ – 85,9% (p>0,05); ФС + УЗ – 39% (p<0,01). Активные формы O <sub>2</sub> ; ФС – 10,13% (p>0,05); УЗ – 5,47% (p>0,05); ФС + УЗ – 23,87% (p<0,01). Amount of viable cells: control – 100%, PS – 91.1% (p>0.05), US – 85.9% (p>0.05), PS + US – 39% (p<0.01) Reactive oxygen species: PS – 10.13% (p>0.05), US – 5.47% (p>0.05), PS + US – 23.87% (p<0.01).

Chen B. et al. 2013 [20]	Аденокарцинома легких человека SPCA-1 Human lung adenocarcinoma SPCA-1	Хлорин e <sub>6</sub> 0,2 мг/мл Chlorin e <sub>6</sub> 0,2 mg/ml	1 МГц, 1 Вт/см <sup>2</sup> , 1 мин 1 МГц, 1 W/cm <sup>2</sup> , 1 minute	Количество некротических клеток: ФС – 3,73±0,34%; УЗ – 17,62±1,1%; ФС + УЗ – 74,23±1,02% (p<0,05). Amount of necrotic cells: PS – 3.73±0.34%, US – 17.62±1.1%, PS + US – 74.23±1.02% (p<0.05).
Su X. et al. 2013 [21]	Миелоидная лей- кемия человека U937 Myelogenous leukemia human U937	Гемато-порфирин, 5 мкг/мл Hemato-porphyrin, 5 mkg/ml	1,1 МГц, 1 Вт/см <sup>2</sup> , 1 мин 1.1 MHz, 1 W/cm <sup>2</sup> , 1 minute	Количество жизнеспособных клеток контроль – 100%; ФС – 95,1%; УЗ – 82,99%, ФС+УЗ – 45,4% (p<0,05). Количество апоптотических клеток: ФС – 4%; УЗ – 15,8%; ФС + УЗ – 35,6% (p<0,05). Amount of viable cells: control – 100%, PS – 95.1%, US – 82.99%, PS+US – 45.4% (p<0.05). Amount apoptotic cells: PS – 4%, US – 15.8%, PS + US – 35.6% (p<0.05).

**Таблица 2**Применение сонодинамической терапии в эксперименте *in vivo***Table 2**Application of sonodynamic therapy in *in vivo* experiments

Авторы Authors	Штамм опухоли, животные Tumor strain, animals	ФС, доза (мг/кг) PS, dose (mg/kg)	Параметры ультразвука Ultrasound parameters	Эффективность Efficacy
Xiong W. et al., 2015 [10]	Саркома 180 мыши BALB/c Sarcoma 180 Mice BALB/c	Синопорфирин натрия, 2 мг/кг Sinoporphyrin sodium, 2 mg/kg	1,9 МГц, 4 Вт/см <sup>2</sup> 1,9 MHz, 4 W/cm <sup>2</sup>	Коэффициент торможения роста опухоли: ФС – 19,71%; УЗ – 32,56%; ФС + УЗ – 89,92% (p<0,01) The rate of tumor growth inhibition: PS – 19.71%, US – 32.56%, PS + US – 89.92% (p<0.01)
Foglietta F. et al., 2015 [22]	Адено- карцинома молочной железы Mat B III Крысы Wistar Mammary adeno- carcinoma Mat B III Wistar rats	5-АЛК, 375 мг/кг 5-ALA, 375 mg/kg	Импульсный режим: 0,88 мДж/мм <sup>2</sup> , 500 импульсов, 4 импульса/с Pulse mode 0.88 mJ/mm <sup>2</sup> , 500 pulses, 4 pulses per second	7 Т МРТ через 72 ч после лечения: объем опухоли (см <sup>3</sup> ): контроль – 2,08±0,2; УЗ – 1,64±0,28; ФС – 1,56±0,74; ФС + УЗ – 0,79±0,39 (p<0,05) 7 T MRI 72 hours after treatment: tumor volume (cm <sup>3</sup> ): control – 2.08±0.2, US – 1.64±0.28, PS – 1.56±0.74, PS + US – 0.79±0.39 cm <sup>3</sup> (p<0.05)

Li Y. et al., 2015 [23]	Остеосаркома UMR106 Крысы Wistar Osteosarcoma UMR106 Wistar rats	5-АЛК, 250 мг/кг 5-ALA, 250 mg/kg	1 МГц, 2,5 Вт/см <sup>2</sup> , 7 мин 1 МГц, 2,5 W/cm <sup>2</sup> , 7 minutes	Объем опухоли на 10-е сутки после лечения – в группе ФС + УЗ – 400 (мм <sup>3</sup> ), что достоверно больше, чем в контроле (p<0,01), ФС и УЗ (p<0,05) The volume of tumors on 10th day after treatment: in the PS + US group – 400 mm <sup>3</sup> , which was significantly higher than in the control (p <0.01), PS and US groups (p<0.05)
Alomol-hoda M. et al., 2015 [24]	Спонтанная адено-карцинома молочной железы Мыши BALB/c Spontaneous mammary adenocarcinoma Mice BALB/c	Гемато-порфирин, 10 мг/кг Hemato-porphyrin, 10 mg/kg	0,15 МГц, 0,2 Вт/см <sup>2</sup> + 1 МГц, 2 Вт/см <sup>2</sup> , 30 мин Фракции УЗ на 1,6, 12, 18 сут 0,15 MHz, 0,2 W/cm <sup>2</sup> + 1 MHz, 2 W/cm <sup>2</sup> , 30 minutes Sonication on the 1st, 6th, 12th and 18th day	Коэффициент торможения роста опухоли в группе ФС + УЗ (4 фракции) был на 50% выше, чем в других группах (p<0,05) The rate of tumor growth inhibition in the PS + US group (4 fractions) was 50% higher, than in other groups (p<0.05)
Hu Z. et al., 2015 [25]	Меланома Мыши BALB/c Melanoma BALB/c mice	5-АЛК, 250 мг/кг 5-ALA, 250 mg/kg	1 МГц, 2 Вт/см <sup>2</sup> , 5 мин 1 МГц, 2 W/cm <sup>2</sup> , 5 minutes	Коэффициент торможения роста опухоли был достоверно выше в группе ФС + УЗ (p<0,05) The rate of tumor growth inhibition was reliably higher in the PS + US group (p<0.05)
Song D. et al., 2014 [26]	Глиома с6 Крысы Wistar Glioma с6 Wistar rats	Гемато-Порфирин, 10 мг/кг Hemato-porphyrin, 10 mg/kg	1 МГц, 0,5 Вт/см <sup>2</sup> , 2 мин 1 МГц, 0,5 W/cm <sup>2</sup> , 2 minutes	Объем опухоли на 14-е сутки после лечения: ФС – 125 мм <sup>3</sup> ; УЗ – 100 мм <sup>3</sup> ; ФС + УЗ – 60 мм <sup>3</sup> (p<0,05) Tumor volume on the 14th day after treatment: PS – 125 mm <sup>3</sup> , US – 100 mm <sup>3</sup> , PS + US – 60 mm <sup>3</sup> (p<0.05).
Li C. et al., 2014 [27]	Саркома S180 Мыши BALB/c Sarcoma S180 BALB/c mice	DVDMS, 1,2 и 4 мг/кг DVDMS, 1.2 and 4 mg/kg	1,9 МГц, 3 мин 1,9 MHz, 3 minutes	Коэффициент торможения роста опухоли на 14-е сутки: ФС – 22,81%; УЗ – 25,67%; ФС + УЗ – 56,27% (p<0,05). The rate of tumor growth inhibition on the 14th day: PS – 22.81%, US – 25.67%, PS + US – 56.27% (p<0.05).

Wang S. et al. 2014 [28]	Murine melanoma B16F10 Мыши BALB/c и nude	5-АЛК, 250 мг/кг 5-ALA, 250 mg/kg	1,1 МГц, 2 Вт/см <sup>2</sup> , 5 мин 1,1 MHz, 2 W/cm <sup>2</sup> , 5 minutes	Коэффициент торможения роста опухоли на 11-е сутки: УЗ (BALB/c) – 35,95%; УЗ (nude) – 31,36% ФС + УЗ (BALB/c) – 60,94%; ФС + УЗ (nude) – 59,89% (p<0,05). The rate of tumor growth inhibition on 11th day: US (BALB/c) – 35.95%, US (nude) – 31.36%, PS + US (BALB/c) – 60.94%, PS + US (nude) – 59.89% (p<0.05).
Gao G. et al., 2013 [29]	SAS Мыши BALB/c SAS Mice BALB/c	5-АЛК, 250 мг/кг 5-ALA, 250 mg/kg	1,1 МГц, 2 Вт/см <sup>2</sup> , 5 мин 1,1 MHz, 2 W/cm <sup>2</sup> , 5 minutes	Коэффициент торможения роста опухоли на 14-е сутки: УЗ – 22,38%; ФС + УЗ – 43,77% (p<0,05). The rate of tumor growth inhibition on 14h day: US – 22.38%, PS + US – 43.77% (p<0.05).
Chen B. et al. 2013 [30]	Адено- карцинома легких человека SPCA-1, Мыши Kunming Human lung ade- nocarcinoma SPCA-1 Kunming mice	Хлорин e <sub>6</sub> 10; 20; 40 мг/кг Chlorin e <sub>6</sub> 10; 20 and 40 mg/kg	0,4; 0,8; 1,6 МГц, 1,6 Вт/см <sup>2</sup> 0,4, 0.8 and 1.6 MHz, 1.6 W/cm <sup>2</sup>	Максимальный противоопухолевый эффект: ФС 40 мг/кг + УЗ 1,6 Вт/см <sup>2</sup> Maximum antitumor efficacy: PS 40 mg/kg + US 1.6 MHz
Yamaguchi F. et al, 2013 [31]	Глиобластома человека U87MG Мыши BALB/c Human glioblas- toma U87MG BALB/c mice	5-АЛК, 100 мг/кг 5-ALA, 100 mg/kg	25 КГц, 4 Вт/см <sup>2</sup> , 4 мин 25 KHz, 4 W/cm <sup>2</sup> , 4 minutes	Средний объем опухоли на 21-е сутки: контроль – 6,89±1,19 мм <sup>3</sup> ; ФС – 4,85±1,59 мм <sup>3</sup> ; УЗ – 5,08±2,77 мм <sup>3</sup> ; ФС + УЗ – 0,08±0,08 мм <sup>3</sup> (p<0,05). Mean tumor volume on 21st day: control – 6.89±1.19 mm <sup>3</sup> , PS – 4.85±1.59 mm <sup>3</sup> , US – 5.08±2.77 mm <sup>3</sup> , PS + US – 0.08±0.08 mm <sup>3</sup> (p<0.05).

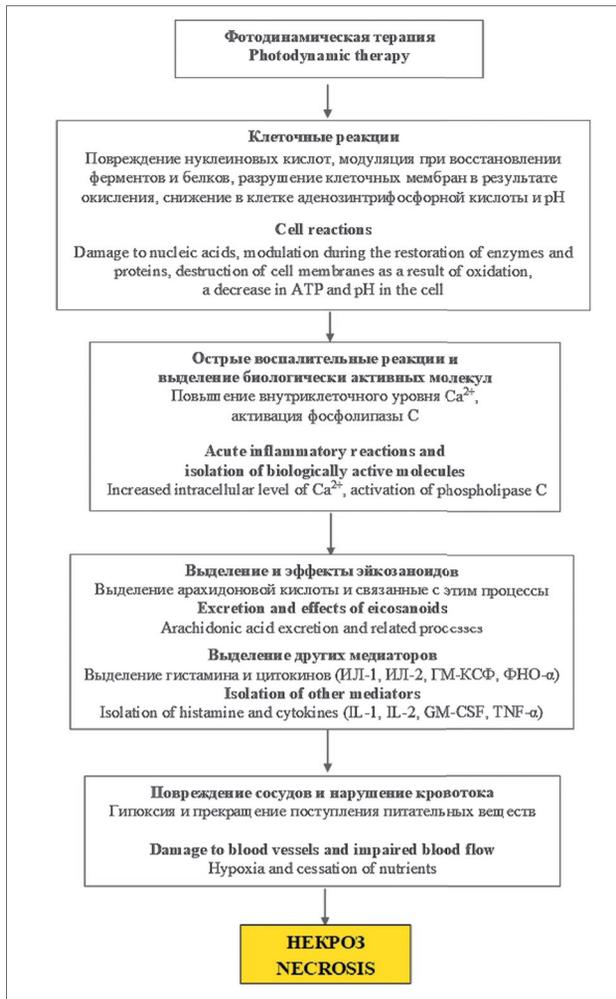
**Таблица 3**  
 Применение соно-фотодинамической терапии в экспериментах *in vitro* и *in vivo*

**Table 3**  
 Application of sono-photodynamic therapy in *in vitro* and *in vivo* experiments

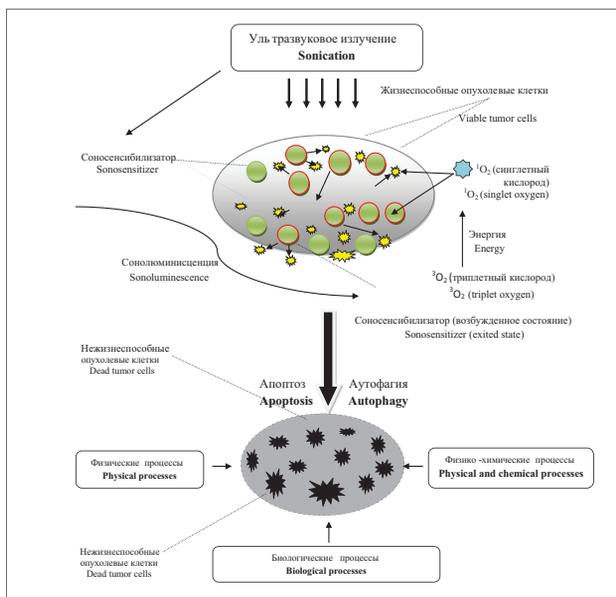
Авторы Authors	Штамм опухоли, животные Tumor strain, animals	ФС, доза (мг/кг) PS, dose (mg/kg)	Параметры: ультразвук/ фотооблучение (ФО) Parameters: ultrasound/ photo-irradiation (PI)	Эффективность Efficacy
Bakhshizadeh M, et al, 2017 [35]	Карцинома кишечника СТ26 CT26 colon tumor	Липосомальная форма фталоцианина цинка Liposomal zinc phthalocyanine	<i>In vitro</i> 1,1 МГц, 1 Вт/см <sup>2</sup> , 10 мин; 300 Дж/см <sup>2</sup> , 160 мВт/см <sup>2</sup> , λ=670±20 нм 1.1 MHz, 1 W/cm <sup>2</sup> , 10 minutes; 300 J/cm <sup>2</sup> , 160 mW/cm <sup>2</sup> , λ=670±20 nm	В группах животных, получавших лечение методом СФДТ, отмечено статистически значимое торможение роста опухолей (p<0,01) и улучшение показателей выживаемости (p<0,05) Statistically significant inhibition of tumor growth (p<0.01) and improvement in survival rates (p<0.05) were observed in groups of animals treated with the SPDT method.
Wang P. et al, 2015 [36]	Адено-карцинома молочной железы 4Т1 Адено-карцинома молочной железы человека MDA-MB-231 Адено-карцинома молочной железы человека MCF-7 Murine 4T1 mammary cancer Human breast cancer MDA-MB-231 Human breast cancer MCF-7	Хлорин e <sub>r</sub> 1 мкг/мл Chlorin e <sub>r</sub> 1 mkg/ml	1 МГц, 0,36 Вт/см <sup>2</sup> , 1 мин; 1,2 Дж/см <sup>2</sup> , λ=650 нм 1 MHz, 0.36 W/cm <sup>2</sup> 1 minute; 1.2 J/cm <sup>2</sup> λ=650 nm	Коэффициент торможения роста опухоли на 22-е сутки: ФС + ФО – 24,22%; ФС + УЗ – 25,87%; ФС + ФО + УЗ – 47,48%; ФС + УЗ + ФО – 52,2% (p<0,01 – контроль; p<0,05). Среднее число метастазов в группах: контроль – 63,43; ФС + ФО – 39,14; ФС + УЗ – 38,43; ФС + ФО + УЗ – 16,43; ФС + УЗ + ФО – 24,43. The rate of tumor growth inhibition on the 22nd day after treatment: PS + PI – 24.22%; PS + US – 25.87%; PS + PI + US – 47.48%; PS + US + PI – 52.2% (p<0.01). Mean amount of metastasis in groups: control – 63.43; PS + PI – 39.14; PS + US – 38.43; PS + PI + US – 16.43; PS + US + PI – 24.43.

Tomankova K. et al., 2014 [37]	Карцинома шейки матки HeLa Cervical carcinoma HeLa	Дисульфонат фталоцианина хлоралюминия ClAlPcS <sub>2</sub> , 0,5; 5; 50 мкг/мл Chloroaluminium phthalocyanine disulfonate, 0.5, 5 and 50 mg/ml	1 МГц, 2 Вт/см <sup>2</sup> , 10 мин; 7,2 Дж/см <sup>2</sup> , λ=660 нм 1 МГц, 2 W/cm <sup>2</sup> , 10 minutes; 7.2 J/cm <sup>2</sup> , λ=660 nm	Авторами отмечено статистически значимое увеличение количества апоптотических и некротических клеток в группе ФС + УЗ + ФО по сравнению с УЗ и ФС + ФО (p<0,001). The authors noted a statistically significant increase in the number of apoptotic and necrotic cells in the PS + US + PI group compared with PS + US and PS + PI (p<0.001).
Li Q. et al., 2014 [38]	Рак молочной железы мышей 4T1 Murine 4T1 mammary cancer	Хлорин e <sub>6</sub> 1 мкг/мл Chlorin e <sub>6</sub> 1 mg/ml	1 МГц, 0,36 Вт/см <sup>2</sup> , 1 мин; 1,2 Дж/см <sup>2</sup> , λ=650 нм 1 МГц, 0.36 W/cm <sup>2</sup> , 1 minute; 1.2 J/cm <sup>2</sup> , λ=650 nm	Количество жизнеспособных клеток: ФС – 101,52%; УЗ – 99,41%; ФО – 101,84%; УЗ + ФО – 100,77%. ФС + УЗ – 85,6%, ФС + ФО – 69,11%, ФС + УЗ + ФО – 47,8% (p<0,01). Активные формы O <sub>2</sub> : контроль – 5,87%; ФС + УЗ – 7,77%; ФС + ФО – 62,93%; ФС + УЗ + ФО – 83,83%. Amount of viable cells: PS – 101.52%, US – 99.41%, PI – 101.84%, US + PI – 100.77%, PS + US – 85.6%, PS + PI – 69.11%, PS + US + PI – 47.8% (p<0.01) Reactive oxygen species: control – 5.87%, PS + US – 7.77%, PS + PI – 62.93%, PS + US + PI – 83.83%.
Wang H. et al., 2013 [39]	Адено-карцинома молочной железы человека MDA-MB-231 Human breast cancer MDA-MB-231	Хлорин e <sub>6</sub> 1 мкг/мл Chlorin e <sub>6</sub> 1 mg/ml	1 МГц, 0,36 Вт/см <sup>2</sup> , 1 мин; 1,2 Дж/см <sup>2</sup> , λ=650 нм 1 МГц, 0.36 W/cm <sup>2</sup> , 1 minute; 1.2 J/cm <sup>2</sup> , λ=650 nm	Количество жизнеспособных клеток: ФС – 100,35%; УЗ – 99,41%; ФО – 102,08%; УЗ + ФО – 103,83%. ФС + УЗ – 90,21% (p>0,05); ФС + ФО – 74,4% (p<0,05); ФС + УЗ + ФО – 45,08%; ФС + ФО + УЗ – 51,2%. Amount of viable cells: PS – 100.35%, US – 99.41%, PI – 102.08%, US + PI – 103.83%, PS + PI – 74.4% (p>0.05), PS + US + PI – 45.08%, PS + PI + US – 51.2% (p<0.05).

Li J.H. et al. 2013 [40]	Глиома С6 Glioma C6	Гемато- порфирин, 10 мкг/мл Hematoporphyrin, 10 mkg/ml	1 МГц, 0,5 Вт/см <sup>2</sup> , 1,5 мин; 20–240 Дж/см <sup>2</sup> , λ=630 нм 1 МГц, 0.5 W/cm <sup>2</sup> , 1.5 minutes; 20–240 J/cm <sup>2</sup> , λ=630 nm	Авторами отмечено статистически значимое увеличение количества апоптотических и некротических клеток, активных форм O <sub>2</sub> в группе ФС + УЗ + ФО по сравнению с ФС + УЗ и ФС + ФО (p<0,001). Максимальная инициация апоптоза отмечена при комбинации УЗ и ФО в дозе 80 Дж/см <sup>2</sup> . The authors noted a statistically significant increase in the number of apoptotic and necrotic cells, reactive oxygen species in the PS+US+PI group compared with PS + US and PS + PI (p<0.001). The maximum initiation of apoptosis was observed with a combination of US and PI at an exposure dose of 80 J/cm <sup>2</sup> .
Wang P. et al., 2015 [36]	Адено- карцинома молочной железы мышей 4Т1 Мыши BALB/c Murine 4T1 mammary cancer, BALB/c mice	Хлорин e <sub>6</sub> 20 мг/кг Chlorin e <sub>6</sub> 20 mg/kg	<i>In vivo</i> 1,9 МГц, 1,6 Вт/см <sup>2</sup> , 3 мин; 120 Дж/см <sup>2</sup> , λ=660 нм 1,9 MHz, 1.6 W/cm <sup>2</sup> , 3 minutes; 120 J/cm <sup>2</sup> , λ=660 nm	Количество жизнеспособных клеток через 24 ч после лечения: контроль и ФС + УЗ – без эффекта; ФС + ФО – 30,89%; ФС + УЗ + ФО – 52,17%; ФС + ФО + УЗ – 55,71% (p<0,05). Amount of viable cells 24 hours after treatment: control and PS + US – without effect; PS + PI – 30.89%, PS + US + PI – 52.17%, PS + PI + US – 55.71% (p<0.05).
Церковский Д.А. и др., 2015 [41, 42]	Глиома С6 Крысы Glioma C6 Rats	Фотолон, 2,5 мг/кг Photolon, 2.5 mg/kg	0,88 МГц, 0,7 Вт/см <sup>2</sup> , 10 мин; 50 Дж/5 мм <sup>2</sup> , λ=660±5 нм 0,88 МГц, 0,7 W/cm <sup>2</sup> , 10 minutes; 50 J/5 mm <sup>2</sup> , λ=660±5 nm	Увеличение продолжительности жизни животных по отношению к контролю для групп: операция + ФС + УЗ – 88,1%; операция + ФС + ФО – 122,4%; операция + ФС + УЗ + ФО – 194,1% (p<0,05). Increase of life expectancy for animals compared to the control for groups: surgery + PS + US – 88.1%, surgery + PS + PI – 122.4%, surgery + PS + US + PI – 194.1% (p<0.05).



**Рис. 1.** Механизм некроза при ФДТ (Goldman M.P., 2010)  
**Fig. 1.** PDT-induced necrosis (Goldman M.P., 2010)



**Рис. 2.** Механизмы, лежащие в основе сонодинамической терапии  
**Fig. 2.** Mechanisms of sonodynamic therapy

0,5 мл 2 раза в неделю, 21 введение), гормонотерапии ингибитором ароматазы Exemestane (Aromasin, 25 мг/день, перорально) и 19 сеансов СДТ с фотосенсибилизаторами хлорин  $e_6$  25 мг/кг, внутривенно) и 5-аминолевулиновая кислота (10 мг/кг, перорально).

В январе 2013 г. на основании данных аспирационной биопсии у пациентки выявлено прогрессирование заболевания с развитием соответствующей клинической картины (кашель, болевой синдром, отечность в правой руке). На основании результатов ПЭТ/КТ (июнь 2013 г.) имели место метастатическая опухоль мягких тканей подмышечной области, диссеминация по спинному мозгу, интраплевральный опухолевый узловой компонент и метастатический плеврит справа. После проведенного консервативного лечения, схема которого указана выше, на основании данных ПЭТ/КТ исследования (сентябрь 2013 г.), отмечено значительное уменьшение размеров опухолей в подмышечной и интраплевральной областях. Признаков метастатического плеврита не выявлено. Серьезных нежелательных явлений проведенного лечения отмечено не было [48].

X. Wang et al. представили результаты лечения 3 пациенток с метастатической формой рака молочной железы, пролеченных методом СФДТ с ФС SonoFlora 1 (chlorophyll derivative, 30–60 мг, сублингвально, 2–3 дня). Фотооблучение осуществлялось в низкоинтенсивном режиме на лазерной установке с длиной волны излучения 630 нм (доза света – 36 Дж/см<sup>2</sup>; плотность мощности – 20 мВт/см<sup>2</sup>; продолжительность – 30 мин), ультразвуковое воздействие – с частотой 1 МГц, интенсивностью 2 Вт/см<sup>2</sup> в течение 20 мин. Воздействия начинались через 3–4 дня после введения ФС, и продолжались в течение 3 дней. С интервалом 1–2 недели лечение повторялось.

У пациентки 1 имело место прогрессирование карциномы молочной железы после хирургического лечения, химиолучевой терапии, курсов Herceptin, Zometa etc. После 3 сеансов СДТ отмечено купирование клинической симптоматики и частичный объективный ответ (по данным ПЭТ/КТ). У пациенток 2 и 3 – прогрессирование карциномы молочной железы с появлением метастатических очагов во внутренних органах. После 2 сеансов СДТ зафиксирован частичный объективный ответ (по данным ПЭТ/КТ). Через 28 мес после проведенного лечения отдаленных метастазов не выявлено [50, 51].

L. Q. Li et al. на ASCO Annual Meeting в 2014 г. представили первый опыт применения СФДТ с ФС SonoFlora (сублингвально на 1 и 2 сутки) у 7 пациентов с аденокарциномами пищевода и желудка. На 4–6 сутки фотооблучению и ультразвуковому воздействию подвергались как зона опухолевого роста, так и все тело пациента. У 2 пациентов побочных реакций отмечено не было, у 5 – нежелательные явления I–II степени (умеренно выраженный болевой синдром, ожоги), которые легко купировались. Частота полных

регрессий – 42,8% (n=3), частичных регрессий – 42,8% (n=3), отсутствие эффекта – 1 пациент. Объективный терапевтический эффект составил 85% [49].

D. Murphy et al. из Skills Laboratory RACS (Мельбурн, Австралия) представили результаты I фазы клинического исследования с использованием СФДТ с ФС Radochlorin, Sonnelux и Photosoft в лечении 66 пациентов с раком предстательной железы после радикального хирургического лечения. ФС вводились сублингвально или перорально за 16–24 ч до лечения. Параметры фотооблучения: максимальная мощность – 2 Вт, абсорбционная доза света – 4000–5000 Дж. Параметры ультразвука: 1 Вт. Воздействия осуществлялись через трансректальный, трансуретральный и чрезкожный доступы. Максимальная продолжительность сеанса составила 25 мин. Курс лечения включал 3 процедуры в неделю и повторялся дважды в течение 12 мес. Частота осложнений – 1,5% (n=1 – стриктура уретры). Авторами отмечено купирование клинических симптомов заболевания, стабилизацию или снижение уровня ПСА через 6 мес, уменьшение объема предстательной железы и отсутствие эректильной дисфункции [52].

J. N. Kenyon из The Dove Clinic (Хэмпшир, Англия) в 2009 г. были опубликованы результаты лечения 115 пациентов со злокачественными новообразованиями (рак молочной железы – n=31; неоперабельный рак легкого – n=14; рак толстого кишечника – n=13; рак предстательной железы – n=8; рак яичников – n=6; лимфома – n=6; опухоли головы и шеи – n=4; рак пищевода – n=4; рак шейки матки – n=3; глиомы – n=3 и др.) с применением СФДТ с металло-комплексом хлорина ФС Sonnelux-1. ФС вводился медленно сублингвально в течение 2–5 ч. Фотооблучение производилось с использованием лазеров с длинами волн излучения 660 нм и  $940 \pm 30$  нм, ультразвуковое воздействие – с интенсивностью импульсов 1 Вт/см<sup>2</sup>. Курс лечения включал 3 сеанса. Авторами отмечена хорошая переносимость метода и отсутствие серьезных нежелательных явлений. Подробное описание полученных результатов по критериям выживаемости представлены с публикации [33].

Zhang W. и коллеги опубликовали результаты пилотного исследования, включающего применение СФДТ в комбинации с химиотерапией, в лечении 12 пациенток с метастатическим (головной мозг, внутренние органы, кости) раком молочной железы. В качестве фотосенсибилизирующих агентов применяли дериваты хлорофилла SF1, SFa и UF. Ультразвуковое воздействие производилось через 4–6 дней после сублингвального введения ФС и погружения пациентов в специальную ванну с водой с частотой импульсов  $1 \pm 10\%$  МГц, интенсивностью 2 Вт/см<sup>2</sup> в течение 20–40 мин ежедневно, как в непрерывном, так и в импульсном режиме. Излучение подавалась из 125 специально сконструированных ультразвуковых аппликаторов, как на патологические очаги, так и на все тело пациента. Фотооблучение осуществлялось с помо-

щью лазерной установки в низкоинтенсивном режиме ( $\lambda=554$  нм, 45 мВт/см<sup>2</sup>) в течение 30 мин ежедневно. 9 из 12 пациентов получали дополнительное лечение в объеме химиотерапии (согласно стандартам лечения исследовательского центра). Количество курсов СФДТ составило 1–4: СФДТ в монорежиме – 3, СФДТ + химиотерапия – 9. Медиана времени наблюдения за пациентами составила 34 мес (9–68). Выявленные нежелательные реакции по своей степени соответствовали I–III степеням (СТСАЕ, версия 3.0): слабость, болевой синдром в области патологического очага и др.). Объективный терапевтический ответ был отмечен в 75% наблюдений, частота ПР – в 16,7%, ЧР – в 58,3% и стабилизация – в 25%. Авторы пришли к выводу, что включение СФДТ в схему комплексного лечения пациентов с метастатическим раком молочной железы позволяет улучшить результаты лечения данной тяжелой патологии и расширить диапазон терапевтических опций [53].

В собственном исследовании нами в клинике был апробирован метод интраоперационной СФДТ с ФС хлоринового ряда у 15 пациентов с рецидивными формами глиобластомы. Методика: за 30 мин до окончания оперативного этапа в объеме тотальной или субтотальной резекции рецидивной опухоли пациентам внутривенно капельно вводился раствор фотолонна в дозе 2–2,5 мг/кг. По окончании инфузии ложе удаленной опухоли заполнялось 0,9% физиологическим раствором и осуществлялось локальное ультразвуковое воздействие с частотой импульсов 1 МГц, интенсивностью излучения 1 Вт/см<sup>2</sup> в течение 10 мин («Phyaction USTH 91», GymnaUniphy N.V., Bilzen). После тщательного гемостаза вторым этапом производилось фотооблучение ложа и стенок удаленной опухоли в дозах света 50–100 Дж/см<sup>2</sup> с помощью лазерного аппарата, генерирующего излучение длиной волны  $660 \pm 5$  нм («УПЛ-ФДТ», Imaf Axicon, Беларусь). Частота побочных реакций лечения – 20% (судорожный синдром – n=2; отек головного мозга с развитием гемипареза и парестезий – n=1). Все нежелательные явления соответствовали I–II степени критериев СТСАЕ (Версия 4.0), легко купировались и не имели прямой причинно-следственной связи с соно-фотодинамическим воздействием. Медиана общей выживаемости умерших пациентов составила 23,1 мес; медиана выживаемости после иСФДТ – 8,2 мес [54].

## Заключение

Как свидетельствуют представленные в литературе результаты экспериментальных исследований на культуре клеток и лабораторных животных-опухоленосителях, СФДТ – является эффективной опцией противоопухолевого лечения ряда нозологических форм злокачественных новообразований [35–42]. На сегодняшний день несколькими научными коллективами предпринимаются первые шаги по апробации метода в клинических условиях. Учеными из стран

Юго-Восточной Азии представлены предварительные результаты применения СФДТ с фотосенсибилизирующими агентами в лечении злокачественной патологии молочной железы, желудка, пищевода, предстательной железы, легкого и головного мозга.

Анализ полученных данных свидетельствует об отсутствии серьезных нежелательных явлений и увеличении противоопухолевой эффективности схем лечения, в которые была включена СФДТ с фотосенсибилизаторами хлоринового ряда [48–54].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Escoffre J.M. and Bouakaz A.B. *Therapeutic ultrasound*. – Switzerland: Springer, 2016. – 459 p.
2. Улащик В.С., Чиркин А.А. Ультразвуковая терапия. – Минск : Издательство «Беларусь», 1983. – 254 с.
3. Couture O., Foley J., Kassel N.F., et al. Review of ultrasound mediated drug delivery for cancer treatment: updates from pre-clinical studies // *Transl. Cancer Res.* – 2014. – Vol. 3, No. 5. – P. 494–511.
4. Costley D., McEwan C., Fowley C., et al. Treating cancer with sonodynamic therapy: A review // *Int. J. Hyperthermia*. – 2015. – Vol. 32, No. 2. – P. 107–117.
5. Nikolaev A.L., Gopin A.V., Bozhevolnov V.E., et al. Combined method of ultrasound therapy of oncological diseases // *Rus. J. Gen. Chem.* – 2015. – Vol. 85, No. 1. – P. 303–320.
6. Liu X. H., Li S., Wang M., Dai Z.J. Current status and future perspectives of sonodynamic therapy and sonosensitizers // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2015. – Vol. 16, No. 11. – P. 4489–4492.
7. Rosenthal I., Sostaric J.Z., Riesz P. Sonodynamic therapy – a review of the synergistic effects of drugs and ultrasound // *Ultrasonics Sonochem.* – 2004. – Vol. 11. – P. 349–363.
8. Yumita T., Nishigaki T., Umemura K., Umemura S.-I. Synergetic effect of ultrasound and hematoporphyrin on sarcoma 180 // *J. Jpn. Cancer Res.* – Vol. 81. – 1990. – P. 304.
9. McHale A.P., Callan J.F., Nomikou N., et al. Sonodynamic therapy: concept, mechanism and application to cancer treatment // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2016. – Vol. 880. – P. 429–450.
10. Xiong W., Wang P., Hu J., et al. A new sensitizer DVDMS combined with multiple focused ultrasound treatments: an effective antitumor strategy // *Sci. Rep.* – 2015. – Vol. 5. – e17485.
11. Sun H., Ge W., Gao X., et al. Apoptosis-promoting effects of hematoporphyrin monomethyl ether-sonodynamic therapy (HMME-SDT) on endometrial cancer // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, No. 9. – e0137980.
12. Li Y.N., Zhou Q., Yang B., et al. Mechanism of rat osteosarcoma cell apoptosis induced by a combination of low-intensity ultrasound and 5-aminolevulinic acid in vitro // *Genet. Mol. Res.* – 2015. – Vol. 14, No. 3. – P. 9604–9613.
13. Hu Z., Fan H., Lu G., et al. 5-Aminolevulinic acid-mediated sonodynamic therapy induces anti-tumor effects in malignant melanoma via p53-miR-34a-Sirt1 axis // *J. Dermatol. Sci.* – 2015. – Vol. 79, No. 2. – P. 155–162.
14. Liu X., Li W., Geng S., et al. Apoptosis induced by sonodynamic therapy in human osteosarcoma cells in vitro // *Mol. Med. Rep.* – 2015. – Vol. 12, No. 1. – P. 1183–1188.
15. Wang X.J., Luo J., Leung A.W., et al. Hypocrellin B in hepatocellular carcinoma cells: Subcellular localization and sonodynamic damage // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2015. – Vol. 91, No. 5. – P. 399–406.
16. Xiang J., Leung A.W., Xu C. Effect of ultrasound sonication on clonogenic survival and mitochondria of ovarian cancer cells in the presence of methylene blue // *J. Ultrasound Med.* – 2014. – Vol. 33, No. 10. – P. 1755–1761.
17. Dai S., Xu C.Q., Tien Y., et al. In vitro stimulation of calcium overload and apoptosis by sonodynamic therapy combined with hematoporphyrin monomethyl ether in C6 glioma cells // *Oncol. Lett.* – 2014. – Vol. 8, No. 4. – P. 1675–1681.
18. Li Y.J., Huang P., Jiang C.L., et al. Sonodynamically induced anti-tumor effect of 5-aminolevulinic acid on pancreatic cancer cells // *Ultrasound Med. Biol.* – 2014. – Vol. 40, No. 11. – P. 2671–2679.

## REFERENCES

1. Escoffre J.M. and Bouakaz A.B. *Therapeutic ultrasound*. Switzerland, Springer, 2016. 459 p.
2. Ulashchik V.S., Chirkin A.A. *Ultrazvukovaya terapiya* [Ultrasound therapy]. Minsk, Belarus Publ., 1983. 254 p.
3. Couture O., Foley J., Kassel N.F., Larrat B., Aubry J.-F. Review of ultrasound mediated drug delivery for cancer treatment: updates from pre-clinical studies, *Transl. Cancer Res.*, 2014, vol. 3, no. 5, pp. 494–511.
4. Costley D., McEwan C., Fowley C., McHale A.P., Atchison J., Nomikou N., Callan J.F. Treating cancer with sonodynamic therapy: A review, *Int. J. Hyperthermia*, 2015, vol. 32, no. 2, pp. 107–117.
5. Nikolaev A.L., Gopin A.V., Bozhevolnov V.E., Treshalina H.M., Andronova N.V., Melikhov I.V., Filonenko E.V., Mazina S.E., Gerasimova G.K., Khorosheva E.V., Mikhailova I.N., Demidov L.V., Bokhyan B.Yu., Kogan B.Ya., Kaliya O.L. Combined method of ultrasound therapy of oncological diseases, *Rus. J. Gen. Chem.*, 2015, vol. 85, no. 1, pp. 303–320.
6. Liu X. H., Li S., Wang M., Dai Z.J. Current status and future perspectives of sonodynamic therapy and sonosensitizers, *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2015, vol. 16, no. 11, pp. 4489–4492.
7. Rosenthal I., Sostaric J.Z., Riesz P. Sonodynamic therapy – a review of the synergistic effects of drugs and ultrasound, *Ultrasonics Sonochem.*, 2004, vol. 11, pp. 349–363.
8. Yumita T., Nishigaki T., Umemura K., Umemura S.-I. Synergetic effect of ultrasound and hematoporphyrin on sarcoma 180, *J. Jpn. Cancer Res.*, vol. 81, 1990, p. 304.
9. McHale A.P., Callan J.F., Nomikou N., Fowley C., Callan B. Sonodynamic therapy: concept, mechanism and application to cancer treatment, *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2016, vol. 880, pp. 429–450.
10. Xiong W., Wang P., Hu J., Jia Y., Wu L., Chen X., Liu Q., Wang X. A new sensitizer DVDMS combined with multiple focused ultrasound treatments: an effective antitumor strategy, *Sci. Rep.*, 2015, vol. 5, e17485.
11. Sun H., Ge W., Gao X., Wang S., Jiang S., Hu Y., Yu M., Hu S. Apoptosis-promoting effects of hematoporphyrin monomethyl ether-sonodynamic therapy (HMME-SDT) on endometrial cancer, *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 9, e0137980.
12. Li Y.N., Zhou Q., Yang B., Hu Z., Wang J.H., Li Q.S., Cao W.W. Mechanism of rat osteosarcoma cell apoptosis induced by a combination of low-intensity ultrasound and 5-aminolevulinic acid in vitro, *Genet. Mol. Res.*, 2015, vol. 14, no. 3, pp. 9604–9613.
13. Hu Z., Fan H., Lu G., Zhou Q., Yang B., Zheng J., Cao W. 5-Aminolevulinic acid-mediated sonodynamic therapy induces anti-tumor effects in malignant melanoma via p53-miR-34a-Sirt1 axis, *J. Dermatol. Sci.*, 2015, vol. 79, no. 2, pp. 155–162.
14. Liu X., Li W., Geng S., Meng Q.G., Bi Z.G. Apoptosis induced by sonodynamic therapy in human osteosarcoma cells in vitro, *Mol. Med. Rep.*, 2015, vol. 12, no. 1, pp. 1183–1188.
15. Wang X.J., Luo J., Leung A.W., Li Y., Zhang H., Xu C. Hypocrellin B in hepatocellular carcinoma cells: Subcellular localization and sonodynamic damage, *Int. J. Radiat. Biol.*, 2015, vol. 91, no. 5, pp. 399–406.
16. Xiang J., Leung A.W., Xu C. Effect of ultrasound sonication on clonogenic survival and mitochondria of ovarian cancer cells in the presence of methylene blue, *J. Ultrasound Med.*, 2014, vol. 33, no. 10, pp. 1755–1761.
17. Dai S., Xu C.Q., Tien Y., Cheng W., Li B. In vitro stimulation of calcium overload and apoptosis by sonodynamic therapy combined with hematoporphyrin monomethyl ether in C6 glioma cells, *Oncol. Lett.*, 2014, vol. 8, no. 4, pp. 1675–1681.

19. Su X., Li Y., Wang P., et al. Protoporphyrin IX-mediated sonodynamic action induces apoptosis of K562 cells // *Ultrasonics*. – 2014. – Vol. 54. – P. 275–284.
20. Chen B., Zheng R., Liu D., et al. The tumor affinity of chlorin e6 and its sonodynamic effects on non-small cell lung cancer // *Ultrason. Sonochem.* – 2013. – Vol. 20, No. 2. – P. 667–673.
21. Su X., Wang P., Wang X., et al. Apoptosis of U937 cells Induced by hematoporphyrin monomethyl ether-mediated sonodynamic action // *Cancer Biother. Radiopharm.* – 2013. – Vol. 28, No. 3. – P. 207–217.
22. Foglietta F., Canaparo R., Francovich A., et al. Sonodynamic treatment as an innovative bimodal anticancer approach: shock wave-mediated tumor growth inhibition in a syngeneic breast cancer model // *Discov. Med.* – 2015. – Vol. 20, No. 110. – P. 197–205.
23. Li Y., Zhou Q., Hu Z., et al. 5-Aminolevulinic acid-based sonodynamic therapy induces the apoptosis of osteosarcoma in mice // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, No. 7. – e0132074.
24. Alamolhoda M., Mokhtari-Dizaji M. Evaluation of fractionated and repeated sonodynamic therapy by using dual frequency for murine model of breast adenocarcinoma // *J. Ther. Ultrasound*. – 2015. – Vol. 3. – P. 10.
25. Hu Z., Fan H., Lu G., et al. 5-Aminolevulinic acid-mediated sonodynamic therapy induces anti-tumor effects in malignant melanoma via p53-miR-34a-Sirt1 axis // *J. Dermatol. Sci.* – 2015. – Vol. 79, No. 2. – P. 155–162.
26. Song D., Yue W., Li Z., et al. Study of the mechanism of sonodynamic therapy in a rat glioma model // *Onco Targets Ther.* – 2014. – Vol. 7. – P. 1801–1810.
27. Li C., Zhang K., Wang P., et al. Sonodynamic antitumor effect of a novel sonosensitizer on S180 solid tumor // *Biopharm. Drug Dispos.* – 2014. – Vol. 35, No. 1. – P. 50–59.
28. Wang S., Hu Z., Wang X., et al. 5-Aminolevulinic acid-mediated sonodynamic therapy reverses macrophage and dendritic cell passivity in murine melanoma xenografts // *Ultrasound Med. Biol.* – 2014. – Vol. 40, No. 9. – P. 2125–2133.
29. Gao Z., Zheng J., Yang B., et al. Sonodynamic therapy inhibits angiogenesis and tumor growth in a xenograft mouse model // *Cancer Lett.* – 2013. – Vol. 335. – P. 93–99.
30. Chen B., Zheng R., Liu D., et al. The tumor affinity of chlorin e6 and its sonodynamic effects on non-small cell lung cancer // *Ultrason. Sonochem.* – 2013. – Vol. 20, No. 2. – P. 667–673.
31. Yamaguchi S., Endo S., Kudo N., et al. Porphyrin derivatives-mediated sonodynamic therapy for malignant gliomas in vitro // *Ultrasound Med. Biol.* – 2015. – Vol. 41, No. 9. – P. 2458–2465.
32. Церковский Д.А. Соно-фотодинамическая терапия – новое направление в лечении злокачественных опухолей головного мозга // *Онколог. журн.* – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 94–106.
33. Kenyon J.N., Fulle R.J., Lewis T.J. Activated cancer therapy using light and ultrasound – a case series of sonodynamic photodynamic therapy in 115 patients over a 4 year period // *Current Drug. Ther.* – 2009. – Vol. 4. – P. 179–193.
34. Rengeng L., Qianyu Z., Yuehong L., et al. Sonodynamic therapy, a treatment developing from photodynamic therapy // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2017. – Vol. 19. – P. 159–166.
35. Bakhshizadeh M., Moshirian T., Esmaily H., et al. Sonophotodynamic therapy mediated by liposomal zinc phthalocyanine in a colon carcinoma tumor model: Role of irradiating arrangement // *Iran J. Basic Med. Sci.* – 2017. – Vol. 20, No. 10. – P. 1088–1092.
36. Wang P., Li C., Wang X., et al. Anti-metastatic and pro-apoptotic effects elicited by combination photodynamic therapy with sonodynamic therapy on breast cancer both in vitro and in vivo // *Ultrasonics Sonochem.* – 2015. – Vol. 23. – P. 116–127.
37. Tomankova K., Kolarova H., Vachutka J., et al. Study of photodynamic, sonodynamic and antioxidative influence on HeLa cell line // *Ind. J. Biochem. Biophys.* – 2014. – Vol. 51. – P. 19–28.
38. Li Q., Wang X., Wang P., et al. Efficacy of chlorin e6-mediated sono-photodynamic therapy on 4T1 cells // *Cancer Biother. Radiopharm.* – 2014. – Vol. 29, No. 1. – P. 42–52.
18. Li Y.J., Huang P., Jiang C.L., Jia de X., Du X.X., Zhou J.H., Han Y., Sui H., Wei X.L., Liu L., Yuan H.H., Zhang T.T., Zhang W.J., Xie R., Lang X.H., Wang L.Y., Liu T., Bai Y.X., Tian Y. Sonodynamically induced anti-tumor effect of 5-aminolevulinic acid on pancreatic cancer cells, *Ultrasound Med. Biol.*, 2014, vol. 40, no. 11, pp. 2671–2679.
19. Su X., Li Y., Wang P., Wang X., Liu Q. Protoporphyrin IX-mediated sonodynamic action induces apoptosis of K562 cells, *Ultrasonics*, 2014, vol. 54, pp. 275–284.
20. Chen B., Zheng R., Liu D., Li B., Lin J., Zhang W. The tumor affinity of chlorin e6 and its sonodynamic effects on non-small cell lung cancer, *Ultrason. Sonochem.*, 2013, vol. 20, no. 2, pp. 667–673.
21. Su X., Wang P., Wang X., Cao B., Li L., Liu Q. Apoptosis of U937 cells Induced by hematoporphyrin monomethyl ether-mediated sonodynamic action, *Cancer Biother. Radiopharm.*, 2013, vol. 28, no. 3, pp. 207–217.
22. Foglietta F., Canaparo R., Francovich A., Arena F., Civera S., Cravotto G., Frairia R., Serpe L. Sonodynamic treatment as an innovative bimodal anticancer approach: shock wave-mediated tumor growth inhibition in a syngeneic breast cancer model, *Discov. Med.*, 2015, vol. 20, no. 110, pp. 197–205.
23. Li Y., Zhou Q., Hu Z., Yang B., Li Q., Wang J., Zheng J., Cao W. 5-Aminolevulinic acid-based sonodynamic therapy induces the apoptosis of osteosarcoma in mice, *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 7, e0132074.
24. Alamolhoda M., Mokhtari-Dizaji M. Evaluation of fractionated and repeated sonodynamic therapy by using dual frequency for murine model of breast adenocarcinoma, *J. Ther. Ultrasound*, 2015, vol. 3, p. 10.
25. Hu Z., Fan H., Lu G., Zhou Q., Yang B., Zheng J., Cao W. 5-Aminolevulinic acid-mediated sonodynamic therapy induces anti-tumor effects in malignant melanoma via p53-miR-34a-Sirt1 axis, *J. Dermatol. Sci.*, 2015, vol. 79, no. 2, pp. 155–162.
26. Song D., Yue W., Li Z., Li J., Zhao J., Zhang N. Study of the mechanism of sonodynamic therapy in a rat glioma model, *Onco Targets Ther.*, 2014, vol. 7, pp. 1801–1810.
27. Li C., Zhang K., Wang P., Hu J., Liu Q., Wang X. Sonodynamic antitumor effect of a novel sonosensitizer on S180 solid tumor, *Biopharm. Drug Dispos.*, 2014, vol. 35, no. 1, pp. 50–59.
28. Wang S., Hu Z., Wang X., Gu C., Gao Z., Cao W., Zheng J. 5-Aminolevulinic acid-mediated sonodynamic therapy reverses macrophage and dendritic cell passivity in murine melanoma xenografts, *Ultrasound Med. Biol.*, 2014, vol. 40, no. 9, pp. 2125–2133.
29. Gao Z., Zheng J., Yang B., Wang Z., Fan H., Lv Y., Li H., Jia L., Cao W. Sonodynamic therapy inhibits angiogenesis and tumor growth in a xenograft mouse model, *Cancer Lett.*, 2013, vol. 335, pp. 93–99.
30. Chen B., Zheng R., Liu D., Li B., Lin J., Zhang W. The tumor affinity of chlorin e6 and its sonodynamic effects on non-small cell lung cancer, *Ultrason. Sonochem.*, 2013, vol. 20, no. 2, pp. 667–673.
31. Yamaguchi S., Endo S., Kudo N., Sumiyoshi K., Motegi H., Kobayashi H., Terasaka S., Houkin K. Porphyrin derivatives-mediated sonodynamic therapy for malignant gliomas in vitro, *Ultrasound Med. Biol.*, 2015, vol. 41, no. 9, pp. 2458–2465.
32. Tserkovsky D.A. Sono-photodynamic therapy – a new direction in the treatment of malignant brain tumors, *Oncolog. Journ.*, 2015, vol. 9, no. 1, pp. 94–106.
33. Kenyon J.N., Fulle R.J., Lewis T.J. Activated cancer therapy using light and ultrasound – a case series of sonodynamic photodynamic therapy in 115 patients over a 4 year period, *Current Drug. Ther.*, 2009, vol. 4, pp. 179–193.
34. Rengeng L., Qianyu Z., Yuehong L., Zhongzhong P., Libo L. Sonodynamic therapy, a treatment developing from photodynamic therapy, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2017, vol. 19, pp. 159–166.
35. Bakhshizadeh M., Moshirian T., Esmaily H., Rajabi O., Nassirli H., Sazgarnia A. Sonophotodynamic therapy mediated by liposomal zinc phthalocyanine in a colon carcinoma tumor model: Role of irradiating arrangement, *Iran J. Basic Med. Sci.*, 2017, vol. 20, no. 10, pp. 1088–1092.
36. Wang P., Li C., Wang X., Xiong W., Feng X., Liu Q., Leung A.W., Xu C. Anti-metastatic and pro-apoptotic effects elicited by combination

39. Wang H., Wang X., Wang P., et al. Ultrasound enhances the efficacy of chlorin e6-mediated photodynamic therapy in MDA-MB-231 cells // *Ultrasound Med. Biol.* – 2013. – Vol. 39, No. 9. – P. 1713–1724.
40. Li J.H., Chen Z.Q., Huang Z., et al. In vitro study of low intensity ultrasound combined with different doses of PDT: effects on C6 glioma cells // *Oncol. Lett.* – 2013. – Vol. 5, No. 2. – P. 702–706.
41. Церковский Д.А., Грачев Ю.Н., Артемьева Т.П., Истомин Ю.П. Соно-фотодинамическая терапия с фотолоном рецидивной формы мультиформной глиобластомы Grade IV: предварительные результаты I фазы клинического исследования // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика.* – 2015. – № 1. – С. 32–33.
42. Tserkovsky D.A., Alexandrova E.N., Chalau V.N., Istomin Y.P. Effects of combined sonodynamic and photodynamic therapies with photolon on a glioma C6 tumor model // *Exp. Oncol.* – 2012. – Vol. 34, No. 4. – P. 332–335.
43. Abder-Kader M.H. *Photodynamic therapy. From theory to application.* – Verlag, Berlin, Heidelberg: Springer, 2014. – 317 p.
44. Gomer C.J. *Photodynamic therapy. Methods and protocols.* – New York: Humana Press, 2010. – 299 p.
45. Rapozzi V. and Jori G. *Resistance to photodynamic therapy in cancer.* – Switzerland: Springer, 2015. – 251 p.
46. Couture O., Foley J., Kassel N.F., et al. Review of ultrasound mediated drug delivery for cancer treatment: updates from pre-clinical studies // *Transl. Cancer Res.* – 2014. – Vol. 3, No. 5. – P. 494–511.
47. Huang Z., Moseley H., Bown S. Rationale of combined PDT and SDT modalities for treating cancer patients in terminal stage: the proper use of photosensitizer // *Integr. Cancer Ther.* – 2010. – Vol. 9, No. 4. – P. 317–319.
48. Inui T., Makita K., Miura H., et al. Case report: a breast cancer patient treated with GcMAF, sonodynamic therapy and hormone therapy // *Anticancer Res.* – 2014. – Vol. 34. – P. 4589–4594.
49. Li L.Q., Wang X., Zhang I.W., Mitchell D. Primary clinical use of the sono-photo-dynamic therapy for advanced esophagocadiac and gastric adenocarcinoma // *J. Clin. Oncol.* : Abstracts ASCO Annual Meeting, 2014. – Vol. 32 (Suppl.) – e15024.
50. Wang X., Zhang W., Xu Z., et al. Sonodynamic and photodynamic therapy in advanced breast carcinoma: a report of 3 cases // *Integr. Cancer Ther.* – 2009. – Vol. 8, No. 3. – P. 283–287.
51. Wang X.J., Mitchell D., Lewis T.J. Primary clinical use of sonodynamic therapy (SDT) for advanced breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, No. 15 (Suppl.) – Abstract 12029.
52. Murphy D., Meade B., Sali A. Prostate cancer treated by sonodynamic and photodynamic therapies (SPDT, NGPDT) // 66th Annual Meeting «USANZ 2013», Melbourne, 13–16 April, 2013. – Poster № 089.
53. Zhang W., Li K., Lu J., et al. Sonodynamic and photodynamic therapy in breast cancer: a pilot study // *Int. J. Complement. Alt. Med.* – 2017. – Vol. 9, No. 5. – P. 00313.
54. Istomin Yu., Tserkovsky D., Grachev Yu., et al. Intraoperative sono-photodynamic therapy with photolon in animal experiments and promising results of phase I clinical study in patients with recurrent malignant gliomas // *J. Neuro-Oncol.* – 2016. – Vol. 2, No. 2: 16. – P. 1–9.
55. photodynamic therapy with sonodynamic therapy on breast cancer both in vitro and in vivo, *Ultrasonics Sonochem.*, 2015, vol. 23, pp. 116–127.
56. Tomankova K., Kolarova H., Vachutka J., Zapletalova J., Hanakova A., Kaplova E. Study of photodynamic, sonodynamic and antioxidative influence on HeLa cell line, *Ind. J. Biochem. Biophys.*, 2014, vol. 51, pp. 19–28.
57. Li Q., Wang X., Wang P., Zhang K., Wang H., Feng X., Liu Q. Efficacy of chlorin e6-mediated sono-photodynamic therapy on 4T1 cells, *Cancer Biother. Radiopharmac.*, 2014, vol. 29, no. 1, pp. 42–52.
58. Wang H., Wang X., Wang P., Zhang K., Yang S., Liu Q. Ultrasound enhances the efficacy of chlorin e6-mediated photodynamic therapy in MDA-MB-231 cells, *Ultrasound Med. Biol.*, 2013, vol. 39, no. 9, pp. 1713–1724.
59. Li J. H., Chen Z. Q., Huang Z., Zhan Q., Ren F.B., Liu J.Y., Yue W., Wang Z. In vitro study of low intensity ultrasound combined with different doses of PDT: effects on C6 glioma cells, *Oncol. Lett.*, 2013, vol. 5, no. 2, pp. 702–706.
60. Tserkovsky D., Grachev Yu., Artsemyeva T., Istomin Yu. Sono-photodynamic therapy with a photolon of the recurrent form of the Grade IV glioblastoma multiforme: preliminary results of the first phase of a clinical study, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2015, vol. 4, no. 1, pp. 32–33.
61. Tserkovsky D. A., Alexandrova E. N., Chalau V.N., Istomin Y.P. Effects of combined sonodynamic and photodynamic therapies with photolon on a glioma C6 tumor model, *Exp. Oncol.*, 2012, vol. 34, no. 4, pp. 332–335.
62. Abder-Kader M.H. *Photodynamic therapy. From theory to application.* Verlag, Berlin, Heidelberg, Springer, 2014. 317 p.
63. Gomer C.J. *Photodynamic therapy. Methods and protocols.* New York, Humana Press, 2010. 299 p.
64. Rapozzi V. and Jori G. *Resistance to photodynamic therapy in cancer.* Switzerland, Springer, 2015. 251 p.
65. Couture O., Foley J., Kassel N.F., Larrat B., Aubry J.-F. Review of ultrasound mediated drug delivery for cancer treatment: updates from pre-clinical studies, *Transl. Cancer Res.*, 2014, vol. 3, no. 5, pp. 494–511.
66. Huang Z., Moseley H., Bown S. Rationale of combined PDT and SDT modalities for treating cancer patients in terminal stage: the proper use of photosensitizer, *Integr. Cancer Ther.*, 2010, vol. 9, no. 4, pp. 317–319.
67. Inui T., Makita K., Miura H., Matsuda A., Kuchiie D., Kubo K., Mette M., Uto Y., Nishikata T., Hori H., Sakamoto N. Case report: a breast cancer patient treated with GcMAF, sonodynamic therapy and hormone therapy, *Anticancer Res.*, 2014, vol. 34, pp. 4589–4594.
68. Li L.Q., Wang X., Zhang I.W., Mitchell D. Primary clinical use of the sono-photo-dynamic therapy for advanced esophagocadiac and gastric adenocarcinoma, *J. Clin. Oncol.*, 2014, vol. 32 (suppl.), e15024.
69. Wang X., Zhang W., Xu Z., Luo Y., Mitchell D., Moss R.W. Sonodynamic and photodynamic therapy in advanced breast carcinoma: a report of 3 cases, *Integr. Cancer Ther.*, 2009, vol. 8, no. 3, pp. 283–287.
70. Wang X.J., Mitchell D., Lewis T.J. Primary clinical use of sonodynamic therapy (SDT) for advanced breast cancer, *J. Clin. Oncol.*, Abstracts ASCO Annual Meeting Proceedings, 2008, vol. 26, no. 15 (Suppl.), Abstract 12029.
71. Murphy D., Meade B., Sali A. *Prostate cancer treated by sonodynamic and photodynamic therapies (SPDT, NGPDT)*, in 66th Annual Meeting «USANZ 2013», Melbourne, 13–16 April, 2013. Poster № 089.
72. Zhang W., Li K., Lu J., Peng Z., Wang X., Li Q., Zhao G., Hao J., Luo Y., Zhao Y., Yin X., O'Brien K.A. Sonodynamic and photodynamic therapy in breast cancer: a pilot study, *Int. J. Complement. Alt. Med.*, 2017, vol. 9, no. 5, pp. 00313.
73. Istomin Yu., Tserkovsky D., Grachev Yu., Artsemyeva T., Borichevsky F., Maslakov E., Semak I., Bagrintsev D. Intraoperative sono-photodynamic therapy with photolon in animal experiments and promising results of phase I clinical study in patients with recurrent malignant gliomas, *J. Neuro-Oncol.*, 2016, vol. 2, no. 2, pp. 1–9.

## К 115-летию отечественной радиологии

### ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ: ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА В МРНЦ ИМ. А.Ф. ЦЫБА

А.Д. Каприн<sup>1</sup>, В.П. Смирнов<sup>2</sup>, С.А. Иванов<sup>3</sup>, С.А. Полихов<sup>2</sup>, И.В. Решетов<sup>4</sup>,  
А.С. Фатьянова<sup>4</sup>, Ю.В. Бабаева<sup>4</sup>, М.В. Денисенко<sup>3</sup>, Н.М. Семенова<sup>3</sup>, С.В. Коренев<sup>5</sup>,  
А.В. Терещенко<sup>6</sup>, Е.В. Филоненко<sup>7</sup>, В.В. Южаков<sup>3</sup>, С.Н. Корякин<sup>3</sup>, Т.Е. Сухова<sup>8</sup>,  
М.М. Гафаров<sup>4</sup>, К.В. Огданская<sup>4</sup>, Ю.С. Романко<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

<sup>2</sup>АО «НИИТФА», Москва, Россия

<sup>3</sup>МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>5</sup>ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта», Калининград, Россия

<sup>6</sup>Калужский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Калуга, Россия

<sup>7</sup>МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>8</sup>ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

*В 2018 году отметила свой 115-летний юбилей отечественная радиология, история которой началась в 1903 г. вместе с открытием на базе Института им. Морозовых (сейчас МНИОИ им. П.А. Герцена) первого в России отдела лучевой терапии онкологических заболеваний. К этому событию сотрудниками ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и ряда других медицинских организаций подготовлен цикл обзорных статей, посвященных становлению и успехам клинического применения радиологии в нашей стране.*

*В данной статье авторы предлагают ознакомиться с историей развития лучевой диагностики в одном из крупнейших отечественных радиологических центров – МРНЦ им. А.Ф. Цыба. Ещё с момента создания Института медицинской радиологии АМН СССР (ИМР АМН СССР) академик Г.А. Зедгенидзе организовал в нём службу лучевой диагностики – одну из самых передовых по тем временам в нашей стране как по уровню оснащения, так и по квалификации специалистов. В настоящее время отдел лучевой диагностики МРНЦ им. Цыба продолжает нести знамя одного из лучших в России. Современные диагностические инструменты, установленные в отделениях, позволяют выявлять опухолевые новообразования в начальной стадии развития, что, с одной стороны, обеспечивает высокую эффективность терапии и безрецидивную выживаемость, а с другой – диагностику случаев отрицательной динамики заболевания. Во многом благодаря высокой квалификации и слаженной работе коллектива врачей, научных сотрудников клинического и экспериментального секторов Центра происходит совершенствование существующих методик, формирование и активное внедрение новых рекомендаций и протоколов исследований лучевой диагностики.*

*«Видение ученого ограничено его инструментами»  
Нильс Бор*

Лучевая диагностика – один из основных и наиболее часто применяемых методов диагностики онкологических заболеваний. Существование онкологической службы и дальнейшее её развитие без методов диагностической радиологии невозможно. Лучевые методы диагностики являются важным звеном в современной противоопухолевой терапии и применяются для определения локализации новообразования, его стадии, а также для контроля эффективности проводимого лечения. Иными словами с лучевой диагностики начинается обследование пациента при его поступлении в медицинское учреждение и на основании результатов диагностической визуализации принимается решение о выписке пациента.

Институт медицинской радиологии АМН СССР (ИМР АМН СССР) создавался как крупнейший институт онкологического профиля. Годом создания этого учреждения принято считать 1962, так как именно в этот год был издан Приказ министра здравоохранения СССР от 01.09 об организации Института медицинской радиологии, а также завершено строительство экспериментального корпуса. Однако Постановление ЦК КПСС и Совета Министров СССР о строительстве института было принято еще в августе 1958 г., тогда же директором будущего института медицинской радиологии был назначен советский рентгенолог и радиолог, академик АМН СССР (1960) Зедгенидзе Георгий Артемьевич. В 1970 г. Институт был переименован в

НИИ медицинской радиологии, а с 1992 г. – в Медицинский радиологический научный центр. Сегодня это Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, являющийся с 2014 г. филиалом ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (в ред. Приказа Минздрава России от 12.07.2017 № 427).

В предисловии учебника для студентов медицинских вузов «Краткий курс рентгенологии и радиологии», написанного Г.А. Зедгенидзе в соавторстве с Л.Д. Линденбратеном, авторы отмечают, что «... он составлен с учетом современного уровня развития науки и медицинской практики...» Во введении сказано, что медицинская радиология разделяется на четыре основных раздела: 1) общая радиология; 2) рентгенодиагностика; 3) радиоизотопная диагностика; 4) лучевая терапия (радиотерапия). В соответствии с ними в клиническом секторе ИМП СССР и были созданы отдел рентгенологии и радиологии, куда входило отделение рентгенодиагностики и отдел радиоизотопной диагностики. Отделом рентгенологии и радиологии руководил Г.А. Зедгенидзе, а отделом радиоизотопной диагностики – М.Н. Фатеева.

Со временем совершенствовалась медицинская диагностическая техника и в Центре была установлена новая аппаратура, в основу которой были положены современные физические методы получения изображений, поэтому с 2006 г. отдел рентгенологии был расширен и переименован в отдел лучевой диагностики (заведующий – к.м.н. З.Н. Шавладзе). В отделе функционируют отделения: рентгенодиагностики, ультразвуковой диагностики (профессор В.С. Паршин), радионуклидной диагностики (к.м.н. Г.А. Давыдов), компьютерной (д.м.н. Н.К. Силантьева) и магнитно-резонансной томографии (к.м.н. З.Н. Шавладзе).

Однако несмотря на бурное развитие современных методов лучевой диагностики, наиболее распространённое применение имеют классические рентгеновские аппараты. Традиционная рентгенография, по-прежнему, остаётся одним из востребованных методов, хотя с момента ее первого применения прошло более 100 лет.

С момента основания Института отделение рентгенодиагностики входило в штат отдела рентгенологии и радиологии. С самого начала его организации работа в нем была разделена на несколько направлений. Ответственность за рентгенодиагностику заболеваний органов дыхания была возложена на И.С. Амосова, при непосредственном участии которого была разработана рентгенополиграфическая стойка «Рентполиграф ВРП-2/4», предназначенная для исследования функции внешнего дыхания человека. Благодаря работам И.С. Амосова были созданы рентгенологические методы изучения функцио-

нального состояния лёгких и сердца, разработаны и внедрены методики рентгенопневмополиграфии и рентгенотетраграфии, позволяющие одновременно изучать как респираторную способность лёгочной ткани, так и вклад дыхательных объёмов в процесс газообмена. Описание разработанных методик рентгенодиагностики неоднократно публиковалось в научных журналах и методических рекомендациях. Исследование патологий желудочно-кишечного тракта возглавил П.В. Власов – соавтор монографии «Рельеф слизистой желудка в норме и патологии». Ответственность за исследования опорно-двигательного аппарата была поручена М.Д. Саидову, который за короткий период своей работы опубликовал научные статьи по рентгенодиагностике костных новообразований и врожденных патологий скелета. Рентгенологические исследования урологических и гинекологических заболеваний были прерогативой В.А. Куликова – соавтора монографий и методических рекомендаций, наиболее важные из которых: «Рентгенологическое исследование лабораторных животных», «Лучевая диагностика и лучевая терапия рака мочевого пузыря», «Внутривенная ангиоурография в диагностике заболеваний почек, сопровождающихся артериальной гипертензией», «Везикулография при раке предстательной железы».

В 1973 г. заведующим отделением рентгенодиагностики был назначен В.А. Куликов, а руководителем отдела стал И.С. Амосов.

Значительный вклад в организацию отдела лучевой диагностики, его служебных помещений, обеспечение отделений медицинским оборудованием, разработку и внедрение новых методик рентгенологического исследования органов и систем внесли профессора И.С. Амосов, В.А. Куликов, П.В. Власов, П.М. Котляров; доктора медицинских наук Ю.Г. Елашов, Б.М. Астапов, В.А. Дегтярев, П.В. Жарков; кандидаты медицинских наук Н.В. Афанасова, Ю.Н. Константинов.

По воспоминаниям сотрудников Центра, д.м.н. Ю.Г. Елашов на протяжении всех лет работы в Институте помогал сотрудникам разных отделений, не только рентгенологам, а также соискателям из союзных республик в подготовке и защите диссертационных работ.

За время руководства В.А. Куликова сотрудниками отделения рентгенодиагностики были выпущены более 120 научных публикаций, включая 2 монографии (в соавторстве), получено 2 патента на изобретения. Под его руководством защищено 7 кандидатских диссертаций.

На протяжении всей истории развития МРНЦ происходит постоянное совершенствование имеющихся и внедрение новых методик и аппаратов лучевой диагностики, что существенно расширяет возможности визуализации новообразований. На сегодняш-

ний день одной из основных задач диагностической радиологии является внедрение современных методов диагностики и своевременное обновление парка медицинской аппаратуры.

С 90-х гг. в Медицинском радиологическом научном центре начинается новый этап, связанный с внедрением современных методов визуализации. В рамках государственной программы модернизации Центра было закуплено оборудование рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) и в 1991 г. организовано одноименное отделение, которое возглавила д.м.н. Н.К. Силантьева. В отделении компьютерной томографии ведётся активная научная работа, публикуются научные статьи и монографии.

В 2006 г. в Центре было организовано отделение магнитно-резонансной томографии (МРТ) под руководством к.м.н. З.Н. Шавладзе. С момента основания в отделении работает профессор, д.м.н. Т.П. Березовская. Под её руководством активно внедряются малоинвазивные лечебные и диагностические вмешательства под контролем компьютерной томографии (КТ) и МРТ, развивается направление МР-ангиографии.

Внедрение и широкое использование современных методов визуализации, таких как РКТ и МРТ, позволило расширить возможности верификации онкологических заболеваний.

Особое историческое значение в деятельности всего Центра имеет отделение радионуклидной диагностики. Изначально отделение создавалось как лаборатория радиоизотопных методов исследования в составе отдела радиоизотопной диагностики, основанного в 1962 г. Первым руководителем отдела радиоизотопной диагностики стала профессор М.Н. Фатеева, стоявшая у самых истоков отечественной радионуклидной диагностики. В дальнейшем, с 1969 по 1976 гг., отделом руководил профессор Р.И. Габуния; с 1976 по 1998 гг. – профессор Е.Г. Матвеевко, а в 1998–2005 гг. – к.м.н. Г.А. Давыдов. В 2005 г. лаборатория радиоизотопных методов исследования вошла в состав отдела лучевой диагностики и была переименована в отделение радионуклидной диагностики, которым до настоящего времени руководит Г.А. Давыдов.

Профессором М.Н. Фатеевой и ее учениками было дано теоретическое обоснование принципам и методам радионуклидной диагностики в различных областях медицины: эндокринологии, онкологии, гастроэнтерологии, кардиологии, пульмонологии, уронефрологии, остеологии и других, которые с расширением сети лабораторий радиоизотопной диагностики в стране внедрялись в клиническую практику.

Важной особенностью развития радионуклидной диагностики в нашем Центре является постоянное проведение экспериментальных и клинических научных исследований. Благодаря деятельности отдела

было разработано и усовершенствовано более 60 методик радионуклидной диагностики, за внедрение в клиническую практику которых получено 50 медалей ВДНХ СССР, в том числе 6 золотых, 9 серебряных и 35 бронзовых. Результаты научно-исследовательских трудов сотрудников отдела обобщены и опубликованы в виде 13 монографий, 7 сборников работ, 25 методических рекомендаций и более 500 статей, получено 47 авторских свидетельств на изобретения. За весь период деятельности отдела подготовлено 10 докторов и 35 кандидатов наук, многие из которых стали руководителями институтов и лабораторий в России и странах СНГ.

За последние годы сотрудниками опубликовано более 100 научных статей, принято участие в написании нескольких монографий и руководств.

Отделение ультразвуковой диагностики было основано в 1988 г. на базе существующего отделения ангиолимфографии ввиду того, что к этому времени основную часть диагностической аппаратуры составляли ультразвуковые томографы. В свою очередь история отделения ангиолимфографии началась на базе группы ангиолимфографии, которую организовал и успешно возглавил А.Ф. Цыб. В отделении ангиолимфографии исследовали рентгеносемиотику новообразований, изучали процессы рецидивирования и прогрессирования злокачественных образований после проведенного противоопухолевого лечения, определяли морфологические и функциональные изменения, возникающие после лучевой и комбинированной терапии опухолей. Разрабатывались методы исследования лимфатической системы с применением различных диагностических методик.

На базе отделения был сформирован и эффективно работал временный международный коллектив стран Совета экономической взаимопомощи по ангиолимфографии, разработаны методы, устройства для проведения лимфографии. Получены фундаментальные рентгенологические данные по анатомии и функции грудного протока и других отделов лимфатической системы. Разработана методика тотальной прижизненной микроангиографии.

В отделении успешно трудились Б.Я. Дроздовский, О.В. Нестайко, Г.В. Чепеленко, А.П. Кислицын, В.И. Стригунов, В.В. Ярзуткин, О.Н. Остапович, И.Х. Мухамеджанов, А.И. Дергачев, В.С. Паршин и Г.Н. Гришин.

С 1988 г. и вплоть до 2006 г. бессменным руководителем отделения ультразвуковой диагностики был прежний директор МРНЦ академик РАМН А.Ф. Цыб – автор и соавтор более 500 научных работ, в том числе 26 монографий. Наиболее важные диагностические работы из них: «Клиническая лимфография», «Диагностика и комбинированное лечение рака прямой кишки», «Руководство по ультразвуковой диа-

гностике заболеваний органов брюшной полости и забрюшинного пространства», «Ультразвуковая томография и прицельная биопсия в диагностике опухолей малого таза». Под руководством А.Ф. Цыба отделение укреплялось и развивалось, приобретались новые ультразвуковые аппараты. В Центре началась эра ультразвуковой диагностики. Первыми врачами ультразвуковой диагностики в отделении стали А.И. Дергачев, В.С. Паршин, И.Х. Мухамеджанов, Г.Н. Гришин, С.Г. Шахова.

После техногенной катастрофы на Чернобыльской атомной электростанции и выброса в атмосферу радиоактивного йода возникла необходимость массового обследования населения, проживающего на загрязненных территориях. За 20-летний период было выполнено свыше 250 тысяч ультразвуковых исследований щитовидной железы и с целью раннего выявления её заболеваний разработана технология скринингового обследования органа. По результатам выполненных обследований было опубликовано множество научных статей и монографий, наиболее важной из которых является «Рак щитовидной железы. Ультразвуковая диагностика. Клинический атлас. По материалам Чернобыля». Результаты исследований отделения вошли в 2 отчета, которые были доложены на Генеральной Ассамблее ООН по медицинским последствиям аварии в Чернобыле.

В 2006 г. отделение ультразвуковой диагностики возглавил профессор В.С. Паршин. На базе отделения подготовлены 7 докторов и 32 кандидата медицинских наук, выпущена 21 монография.

В отделении ультразвуковой диагностики кроме основной работы продолжают проводиться массовые обследования населения Брянской и Калужской областей в рамках Госконтрактов Центра с Министерством по чрезвычайным ситуациям «Внедрение передовых и новейших медицинских технологий в диагностику и лечение граждан при онкологических заболеваниях» и «Скрининговая технология обследования для выявления злокачественных заболеваний щитовидной железы». Для повышения практической значимости проводимых исследований и обмена опытом отделение тесно сотрудничает с врачами японских университетов городов Нагасаки и Фукусима.

Отдел лазерной и фотодинамической терапии был создан в 1998 г. Возглавляет отдел с первых дней и поныне д.м.н., профессор М.А. Каплан. Под его руководством ведется работа по изучению воздействия лазерного излучения на биологические объекты, разработке новых терапевтических лазерных аппаратов и фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии, созданию и последующему внедрению в клиническую практику новых методик

лазерного облучения. В отделе развивается новое направление лазерной медицины – фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика, которая эффективно применяется для определения и визуализации очагов новообразований кожи и слизистых оболочек. Использование отечественных фотосенсибилизаторов аласенс и фотолон позволяет проводить диагностическое исследование – флуоресцентную спектроскопию с дополнительной визуализацией опухолевых поражений кожи. Это диагностическое исследование помогает определить границы опухолевого поражения, что дает возможность провести более радикальный курс лечения и уменьшить число так называемых краевых рецидивов, в процессе диагностики удается выявить скрытые опухолевые очаги, а также проводить контроль содержания препарата в коже, процесса проводимого лечения и оценку продолжительности периода кожной фототоксичности. Работа отдела ведётся по клиническому и экспериментальному направлениям, по ее результатам разработаны методики лечения и диагностики образований кожи и слизистых оболочек. Отдел тесно сотрудничает с Калужским филиалом «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» в области разработки методов флуоресцентной диагностики и терапии в офтальмологии. Кроме того, фотодинамическая терапия используется при лечении рака слизистой оболочки полости рта, нижней губы, легкого, пищевода, желудка, вульвы.

В 2018 г. в МРНЦ им. А.Ф. Цыба открыто отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения под руководством к.м.н. В.В. Кучерова. Здесь проводятся уникальные для России операции химиоэмболизации и радиоэмболизации печени. Радиоэмболизация в лечении рака печени и метастазов в печень проводится с использованием отечественных микросфер на основе радионуклида иттрия-90.

Включение МРНЦ в состав объединенного Центра в лице ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации расширило возможности внедрения в клиническую практику результатов собственных фундаментальных исследований, открыв новые пути для успешного решения актуальных проблем развития и качественного практического применения новых методов терапевтической радиологии.

Совершенствование существующих методик, проведение экспериментальных и научных исследований в стенах МРНЦ, способствующих внедрению новых протоколов лучевой диагностики в клиническую практику, усиливают значимость и эффективность диагностической радиологии в онкологической службе.

## ПРЕСС-РЕЛИЗ V МЕЖДУНАРОДНОЙ ЗИМНЕЙ ШКОЛЫ «ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И ФОТОДИАГНОСТИКА»

**С 11 по 15 февраля 2019 г. на базе МНИОИ им. П.А. Герцена и ИОФ им. А.М. Прохорова РАН была проведена V международная зимняя школа, традиционно посвященная вопросам применения фотодинамической терапии (ФДТ) и флуоресцентной диагностики (ФД) на практике. Организаторами школы выступили Российская Фотодинамическая Ассоциация, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ФГАОУ ВО «Национальный Исследовательский Ядерный Университет «МИФИ» и ФГБУН «ИОФ им. А.М. Прохорова» РАН.**

Зимняя школа по флуоресцентной диагностике и фотодинамической терапии широко зарекомендовала себя как научно-практическое мероприятие для студентов, аспирантов, научных сотрудников, физиков и медицинских специалистов, работающих в области медицинской фотоники и желающих усовершенствовать свои знания и практические навыки.

В 2019 г. в работе зимней школы приняли участие более 80 специалистов из Центрального (Москва, Обнинск, Тула) и Северо-Кавказского (Махачкала) федеральных округов РФ. Среди участников отмечены представители следующих научных областей: онкология, хирургия, дерматология, урология, эндоскопия, фармакология, биология, биофизика, биохимия, ветеринария. В работе школы приняли участие специалисты практикующих лечебных организаций (онкологических клинических диспансеров из городов Москва, Тула, Республиканской клинической больницы г. Махачкала Республики Дагестан, ГБУЗ ЦПСИР ДЗМ г. Москвы, «Клиники современных технологий» (КСТ-групп), ГБУЗ МНПЦДиК ДЗМ); научно-исследовательских институтов (МНИОИ им. П.А. Герцена и МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиалы ФГБУ «МИЦ радиологии» МЗ РФ, ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», ФГАОУ ВО «НИЯУ МИФИ», ФГБУН «ИОФ им. А.М. Прохорова» РАН); бизнеса (ООО «Вета-Гранд», ООО «Компания ОПТ-ММОЛ») и образовательных центров (ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»).

Программа зимней школы состояла из лекционных занятий и практических семинаров. Часть занятий была проведена в совместном режиме, для специалистов-медиков и физиков, другая часть – была разделена по специальностям.

В программе лекционных сессий школы был обсужден широкий круг вопросов, включающих анализ рынка российских фотосенсибилизаторов, разработку и апробацию новых фотосенсибилизаторов (в том числе из природного сырья), приборов и инструментов для проведения ФДТ и ФД. Особое

внимание было уделено современным направлениям развития и последним достижениям ФДТ и ФД, а также перспективным подходам в клинической практике. Лекции читали ведущие российские и зарубежные специалисты в области фотодинамической терапии и фотодиагностики. В том числе были прочитаны следующие сообщения: «Российские фотосенсибилизаторы в клинической практике», «Таргетные фотосенсибилизаторы на основе порфиринов, хлоринов и их металлокомплексов», «Фотосенсибилизаторы на основе природных пигментов» и др. Часть докладов была представлена на английском языке («Immunological aspects of PDT»). Всем слушателям при регистрации выдавались материалы, включающие методическое пособие по фотодинамической терапии.

В рамках практических занятий слушателей знакомили с устройством и принципами работы аппаратуры для ФД и ФДТ различных локализаций, с особенностями их применения в лабораторных и клинических условиях. Специалисты имели возможность познакомиться с методикой флуоресцентной микроскопии, а также работой видео-флуоресцентного анализатора, установок ЛЭСА для определения концентрации фотосенсибилизатора *in vivo* и другой аппаратуры. Также практические семинары включали разбор частных клинических случаев применения ФДТ и ФД на практике.

В перерывах между лекциями и практическими занятиями слушатели школы имели возможность задать лекторам и руководителям занятий интересные их вопросы, уточнить технические детали и особенности применения конкретных фотосенсибилизаторов, приборов и методик.

Слушателями был отмечен высокий уровень представленных докладов и практических занятий Школы. Большое количество заданных вопросов и интерес, проявленный к мероприятию, отражают актуальность и практическую значимость проведения подобных образовательных программ.

## ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ

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

Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в Редакцию работ, которые уже напечатаны или посланы для публикации в другие редакции. Ответственность за предоставление материалов, полностью или частично опубликованных в другом печатном издании, несет Автор. Все направленные в Редакцию Журнала рукописи проходят проверку системой «Антиплагиат», в соответствии с требованиями Журнала оригинальность статьи должна быть не менее 70%.

Статьи в Редакцию Журнала подаются через форму на сайте Журнала [www.pdt-journal.com](http://www.pdt-journal.com). Для этого Автору, ответственному за контакты с Редакцией, необходимо пройти процедуру регистрации, после чего появляется техническая возможность направить статью в Редакцию через специальную форму. Формат загружаемого файла doc. или docx.

Метаданные необходимо дополнительно внести в отдельную электронную форму.

Дополнительно отдельными файлами просим загрузить рисунки (в том числе графики), использующиеся в статье, в формате tiff, eps, cdr. с коэффициентом сжатия не менее 8 с разрешением 300 dpi при размере не менее 6 x 9 см, jpg. или jpeg.

Текст статьи набирается в текстовом редакторе (Microsoft Word) кеглем 12 пунктов через 1,5 интервала, желательнее шрифтом Times New Roman Cyr, перенос слов не делается. Размеры полей: верхнее и нижнее – 20 мм, левое – 30 мм, правое – 20 мм. Абзацный отступ – 10 мм.

Рекомендуемый объем статьи, включая таблицы и литературу – в пределах 12–15 страниц формата А4. Все страницы должны быть пронумерованы (нумерация страниц начинается с титульной).

Оригинальные статьи согласно общепринятым международным правилам должны содержать следующие разделы: титульная страница, вступление, материалы и методы (можно по отдельности), результаты, обсуждение, заключение, литература.

Титульная страница должна содержать:

- название статьи (выравнивание по центру, заглавные буквы);
- инициалы и фамилию каждого автора (выравнивание по центру);
- названия организаций, в которых работают авторы (если автор работает и выполнял исследование в нескольких организациях, желательно указывать названия всех организаций), города и страны (выравнивание по центру, названия организаций должны быть даны в соответствии с данными портала e-library, в случае нескольких организаций перед названием каждой указывается порядковый номер в формате верхнего индекса и после фамилии каждого автора также верхним индексом обозначается его принадлежность к определенной организации или организациям);
- резюме статьи в неструктурированном виде (без выделения отдельных разделов) объемом 150–200 слов;
- ключевые слова (5–10 слов);
- контактную информацию для общения читателей с ответственным автором для публикации в свободном доступе (e-mail);
- ссылку на статью для цитирования.

На английском языке необходимо продублировать: фамилию и инициалы автора(ов), название статьи, аннотацию, ключевые слова. В тексте следует использовать только общепринятые сокращения (аббревиатуры). Не следует применять сокращения в названии статьи. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, следует расшифровывать при первом упоминании его в тексте (не требуют расшифровки стандартные единицы измерения и символы).

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

результатов исследования рекомендуется рассчитывать доверительные интервалы.

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

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

Используемый в статье иллюстративный материал (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должен быть контрастным, рисунки – четкими. На микрофотографиях необходимо указать метод окраски, увеличение. Все подписи, используемые в схемах, графиках и т.д., а также названия рисунков должны быть продублированы на английском языке через “/”.

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

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

За точность библиографии несет ответственность Автор.

Пример оформления списка литературы:

1. Миронов А.Ф. Фотодинамическая терапия – новый эффективный метод диагностики и лечения злокачественных опухолей // Соросовский образовательный журнал. – 1996. – № 8. – С. 32–40.
2. Кармакова Т.А., Филоненко Е.В., Феофанов А.В. и соавт. Динамика накопления и распределение АЛК-индуцированного протопорфина IX в ткани базальноклеточного рака // ...

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

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

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

Публикация статей в журнале бесплатная.

Подавая статью в Редакцию Журнала, Автор подтверждает, что Редакции передается бессрочное право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в любых Базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет, в целях доступа к публикации любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, перевод статьи на любые языки, издание оригинала и переводов в любом виде и распространение по территории всего мира, в том числе по подписке. Автор гарантирует, что статья является оригинальным произведением и использование Редакцией предоставленного им авторского материала не нарушит прав третьих лиц.

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



# Levulon

## Гель 12% 5-АЛК

Применение:

- в дерматологии
- при косметических дефектах кожи

**ИНСТИТУТ БИМЕДИЦИНСКОЙ ФАРМАЦЕВТИКИ**

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

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



# ФОТОДИТАЗИН® [fotoditazin]

фотосенсибилизатор хлоринового ряда

«ФОТОДИТАЗИН®» гель - РУ № ФСР 2012/130043 от 03.02.2012 г.

«ФОТОДИТАЗИН®» концентрат для приготовления раствора для инфузий - РУ № ЛС 001246 от 18.05.2012 г.



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

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

В соответствии с приказами МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ:

Приказ № 1629н от 29 декабря 2012 г.

«Об утверждении перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи»

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

ООО «ВЕТА-ГРАНД» €

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

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

e-mail: fotoditazin@mail.ru

[www.fotoditazin.com](http://www.fotoditazin.com)  
[www.фотодитазин.рф](http://www.фотодитазин.рф)