

ISSN 2413-9432

BIOMEDICAL

PHOTONICS

Специальный выпуск / 2019

В НОМЕРЕ:

**Материалы VIII Всероссийского
конгресса с международным
участием «Фотодинамическая
терапия и фотодиагностика»**

Москва

25-26 сентября 2019 г.

BMP

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



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

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



ЗАО «Компания Витамакс»

Россия, 630001, г. Новосибирск, ул. 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 МОРФ».

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:

Российская 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 Kreneva 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.



Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России



Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена (МНИ-ОИ им. П.А. Герцена) – старейшее научно-практическое учреждение Европы и первое онкологическое учреждение в России, где были заложены основы российской онкологической науки и службы. Дата основания – 1898 г.

В настоящее время в институте работают: 4 академика РАН, 21 профессор, 40 докторов и 90 кандидатов наук, 17 – лауреаты Государственных премий и премий Правительства Российской Федерации. Многие сотрудники Института за заслуги в области здравоохранения и многолетний добросовестный труд награждены правительственными орденами и медалями.

В состав института входит 3 Российских центра: Центр лазерной фотодинамической диагностики и терапии опухолей, Центр паллиативной помощи, Центр информационных технологий и эпидемиологических исследований.

МНИОИ им. П.А. Герцена – лидер в разработке органосохраняющих и функционально-щадящих методов лечения больных со злокачественными новообразованиями, включающих реконструктивно-пластические операции с применением микрохирургических технологий и биотехнологий, фотодинамической терапии. Институт располагает современной научно-экспериментальной и клинической базой, новейшей аппаратурой, позволяющей проводить эндоскопическую, ультразвуковую, радиоизотопную, рентгенологическую, в том числе и рентгенотомографическую диагностику новообразований.

Лаборатории и отделения института постоянно поддерживают широкие международные научные связи с онкологами США, Англии, Италии, Индии, Австрии, Швейцарии и других стран.



**ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский
онкологический институт»
Минздрава России**



ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России – один из крупнейших онкологических центров страны. Институт основан в 1931 г. и является главной клинической, научной и образовательной базой онкологической службы Юга России.

Пациентами ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России являются жители Южного и Северо-Кавказского федеральных округов с населением свыше 25 миллионов человек, а также жители других регионов России. Клиническая база института составляет 744 койки. Ежегодно в институт за медицинской помощью обращаются более 100 тыс пациентов, свыше 20 тыс из них получают лечение, порядка 13 тыс – хирургическое. В институте работают 17 клинических и 8 диагностических отделений, 4 научно-экспериментальные лаборатории, отдел подготовки и переподготовки специалистов с аспирантурой и ординатурой. В коллективе Ростовского научно-исследовательского онкологического института трудятся: 40 докторов наук, 150 кандидатов наук, 23 Заслуженных врача России. Среди них 1 академик РАН, 2 члена-корреспондента РАН, 32 профессора и 2 доцента.



Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук



ФГБУН ИОФ РАН – был организован в 1982 г. на базе Отделения Физического института им. П.Н. Лебедева АН СССР. Организатор и первый директор института – академик, Нобелевский лауреат, Александр Михайлович Прохоров. С 1998 г. Институт общей физики РАН возглавляет академик РАН Иван Александрович Щербаков.

В настоящее время институт состоит из 15 научных отделов, 2 научных центров: Центра естественнонаучных исследований (ЦЕНИ), Центра лазерных материалов и технологий (НЦЛМиТ) и 3 филиалов: Центра волновых исследований (НЦВИ ИОФ РАН), Центра физического приборостроения (ЦФП) и Тарусского филиала ИОФ РАН.

В Институте работают 783 сотрудника, из них 3 академика РАН (В.И. Конов, В.В. Осико, И.А. Щербаков), 2 члена-корреспондента РАН (С.В. Гарнов, П.П. Пашинин), 106 докторов наук, 261 кандидат наук, 51 аспирант и докторант, 486 научных сотрудников.

В рамках двусторонних и межакадемических соглашений ведется сотрудничество с исследовательскими организациями 15 стран мира. Институт обладает научно-экспериментальной базой, которая дает возможность проводить фундаментальные и прикладные исследования в различных областях физики. Результаты этих исследований во многих случаях привели к разработке и внедрению в практику целого ряда оборудования и приборов для промышленности, медицины и экологии, не имеющих аналогов в отечественном и зарубежном приборостроении.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ЛАЗЕРНОМ ОБЛУЧЕНИИ С $\lambda \approx 1264$ НМ И ФОТОДИНАМИЧЕСКОМ ЭФФЕКТЕ

Алексеев Ю.В.¹, Буравков С.В.², Миславский О.В.^{1,3},
Иванов А.В.^{1,4}, Давыдов Е.В.⁵

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

²МГУ им. М.В. Ломоносова, Факультет фундаментальной
медицины, г. Москва, Россия;

³ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России»,
Москва, Россия;

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

⁵ФГБОУ ВО МГУПП, г. Москва, Россия.

Контактный e-mail: ural377@mail.ru

Известно, что лазерное излучение в полосах спектра поглощения кислорода (светокислородный эффект – СКЭ) с переводом его в синглетное состояние и фотодинамический эффект (ФДЭ) имеют определенное сходство и различия. Исследование эритроцитов при этих воздействиях позволяет прояснить некоторые аспекты их клинического применения.

Цель. Изучение эритроцитов с помощью сканирующей электронной микроскопией (СЭМ) при СКЭ и ФДЭ.

Материалы и методы. Эпиквоты эритроцитов донорской крови облучали лазером с $\lambda = 1264 \pm 5$ нм ($0,25$ Вт/см²), с экспозиционными дозами ($15-90$) Дж/см² в кварцевых кюветах. Просматривали на СЭМ JEOL JSM – 6380 при ускоряющем напряжении 20 кВ. Вторую серию образцов эритроцитов с фотосенсибилизатором (ФС) хлорином Е6 ($0,3$ мкг/мл) облучали лазером $\lambda \approx 405$ нм ($0,3$ Вт/см²) с экспозиционными дозами ($15-90$) Дж/см². Третью серию облучали лазером $\lambda \approx 405$ нм с теми же параметрами без ФС. Контроль – не облученные эритроциты. Применяемые параметры облучения не вызывали эффекта гипертермии.

Результаты. При СКЭ (СЭМ) наблюдали множественные пальцевидные выросты мембран (спикулы) и соединение эритроцитов с помощью этих выростов (перетекание внутримембранного содержимого – текучесть мембран). Отмечалось появление стоматоцитов. При облучении $\lambda \approx 405$ нм с ФС (ФДЭ) наблюдали сходные проявления, но в меньшем количестве без появления стоматоцитов. При определенных параметрах, также наблюдались единичные спикулы. Изменения носили дозозависимый характер. Незначительные изменения мембран при облучении $\lambda \approx 405$ нм (полоса Сорел) могут вызываться наличием эндогенных порфиринов в эритроцитах. В контроле подобных изменений не наблюдалось.

Выводы. Предварительные данные показывают специфическое воздействие на мембраны эритроци-

тов СКЭ и ФДЭ, обусловленные, по-видимому, нарушением фосфолипидного и/или белкового состава клеточной оболочки. Вышеизложенное является предпосылкой для продолжения исследований в данном направлении.

ИЗУЧЕНИЕ ПОРОГА ГЕМОЛИЗА С ЦЕЛЬЮ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ И ПРИ СВЕТОКИСЛОРОДНОМ ЭФФЕКТЕ

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

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

²ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России»,
г. Москва, Россия;

³ФГБНУ «НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича»,
г. Москва, Россия;

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

⁵ФГБОУ ВО МГУПП, г. Москва, Россия.

Контактный e-mail: ural377@mail.ru

Известно, что лазерное излучение в полосах спектра поглощения эндогенного кислорода с образованием его синглетного состояния (светокислородный эффект – СКЭ) имеет сходство и различие с фотодинамическим эффектом (ФДЭ).

Цель. Определение минимальной (пороговой) концентрации фотосенсибилизатора (ФС) с излучением в полосе Сорел и параметров лазерного излучения с длиной волны 1264 ± 5 нм, вызывающих гемолиз эритроцитов.

Материалы и методы. Эритроциты крови, взятые из подъязычных вен крыс. Эритроциты разводили физ. р-ром до оптической плотности (ОП) $0,6-0,7$, измеряемой с помощью аппарата «Multiscan MS» (фирма LabSystems, Финляндия). К эпиквотам взвеси разведенных эритроцитов добавляли раствор хлорина Е6 в различных концентрациях. Объем экспериментальной смеси составлял 2 мл с концентрацией $\sim 7 \times 10^6$ клеток в 1 мл. Облучение проводили лазером $\lambda \approx 405$ нм ($0,5$ Вт) с экспозиционной дозой – $1,2$ Дж/см² (ФДЭ). Во второй серии образцов по той же схеме эпиквоты эритроцитов облучали лазером $\lambda \approx 1264$ нм ($2,0$ Вт) с экспозиционными дозами $90-720$ Дж/см² (СКЭ). Облучение эритроцитов проводили в кварцевых кюветах с временем экспозиции в интервале $45-540$ с. Регистрацию ОП проводили до облучения и после облучения через 5, 10, 20, 30 и 40 мин.

Результаты. Концентрация хлорина Е6 соответствовала $0,975$ мкг/мл, при превышении которой наступал гемолиз эритроцитов. При СКЭ гемолиз не наблюдался с дозами до 360 Дж/см², где температура раствора составляла $\approx 38^\circ\text{C}$. Далее, в связи с поглоще-

нием излучения этой длины волны водой, наблюдалось повышение температуры раствора и изменение оптической плотности, свидетельствующее о начале гемолиза, вызванного, по-видимому, совместным действием синглетного кислорода и гипертермии.

Выводы. Способ определения порога гемолиза с излучением в полосе Соре можно применять для оценки эффективности ФС порфиринового ряда, как стандарт, который позволяет судить об их эффективности и в других полосах поглощения. При СКЭ гемолиз наблюдался только при развитии гипертермии, что свидетельствует о различных точках локализации синглетного кислорода в структурах клеток, при ФДЭ – в мембранных структурах, при СКЭ – в основном в цитоплазме и межклеточной жидкости.

ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ И КОНТРОЛЯ ЗА ЛЕЧЕНИЕМ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ

Алексеев Ю.В.¹, Рябов М.В.¹, Дуванский В.А.¹, Румянцева В.Д.², Шилов И.П.³

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

²Московский Технологический Университет (МИТХТ), г. Москва, Россия;

³Институт Радиотехники и Электроники им. В. А. Котельникова РАН, Фрязинский филиал, г. Фрязино, Россия.

Контактный e-mail: ural377@mail.ru

Иттербиевые комплексы порфиринов (ИКП) являются эффективными люминофорами, имеющие тропность к измененным тканям с преобладанием пролиферативных и воспалительных процессов. ИКП люминесцируют в ближней ИК-области 900–1100 нм, где практически отсутствует фон различных биохимических соединений, в том числе эндогенных и экзогенных порфиринов. Они не вызывают побочных реакций и не обладают фотодинамическим действием.

Цель. Определение перспектив применения ИКП (гель «Флюроскан») для люминесцентной диагностики и контроля за лечением новообразований кожи.

Материалы и методы. Гель «Флюроскан» (№ РОССТУ.0001.510608). Лазерно-волоконный флуориметр разработки ФИРЭ им. В.А.Котельникова. Исследование проведено на 27-ми пациентах. У большинства пациентов имели место множественные поражения кожи. Из них: базалиом без изъязвления – 18, базалиом с изъязвлением – 11, кератом – 28, больных с актиническим кератозом – 7. Гель наносился на здоровую кожу и поверхность новообразований на 40 минут. Затем остатки препарата тщательно удалялись и производились измерения уровней люминесценции. Длина волны возбуждения ≈405 нм, диапазон длин волн регистрируемой люминесценции 900–1100 нм.

Результаты. Уровень люминесценции измерялся в милливольтках (мв) и выводился на экран прибора в виде графического изображения. Уровень люминесценции здоровых участков кожи составлял 0.2–0.3 мв. Повышение уровня люминесценции отмечено при наличии кератом с сопутствующим воспалением и в коже вокруг опухолевых очагов 0.5–0.7 мв. Более высокие уровни 0.8–1.3 мв отмечены над очагами рака кожи без изъязвления. Максимальные уровни наблюдались на поверхности эрозированных опухолевых очагов 1.5–3.1 мв.

Выводы. Разница уровней люминесценции между здоровой кожей и опухолевыми очагами существенно различается. Накопление препарата обусловлено состоянием эпидермиса, зависит от наличия воспалительных процессов, степени пролиферативной активности клеток, их малигнизации и локализации в структурах кожи. В дальнейшем методика может быть применена для дифференциальной диагностики рака кожи, выявления скрытых очагов опухолевого роста и контроля эффективности проводимой терапии. Необходимо продолжение дальнейших исследований для набора статистических данных при различных патологических процессах на разных участках кожи.

КОМПЛЕКСНАЯ ГИПЕРТЕМИЯ С ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИЕЙ И РОЛЬ ДЕНТРИТНЫХ КЛЕТОК В ОНКОЛОГИИ

Аркадьева Е. А.

Медицинский регенеративный биоцентр «VitaOrgan» г. Воронеж. Россия.

Химиотерапия и радиотерапия, применяемые во всём мире при лечении злокачественных «опухолей», не сняли с «повестки дня» научной медицины поиск методов, воздействующих только на злокачественные клетки, причины их прогрессии и метастазирования, а также методов направленных на восстановление повреждённых органов и тканей в процессе болезни. Существуют сведения о том что в 19 веке немецкие врачи наблюдали улучшение состояния онкобольных и полное их излечение после продолжительной высокой температуры, вследствие инфекционных заболеваний. На практике высоко зарекомендовал себя комплексный метод системной и локальной гипертермии с фотодинамической терапией и биологическими лекарственными средствами, доказавший свою эффективность в клинических исследованиях при онкологических, но так же хронических и дегенеративных заболеваниях.

Ключевые слова: гипертермия, фотодинамическая терапия, физиологическая регенерация, иммунная система, злокачественные клетки, пептидотерапия, фотосенсибилизатор, вакцилотерапия.

Важнейшим контроллером опухолевых заболеваний является иммунная система. Она постоянно нацелена на распознавание и уничтожение атипичных клеток, которые образуются в организме каждый день. Но почему же такая мощная система защиты ломается и допускает грубые ошибки, не видя злокачественных клеток и допуская их прогрессию. Как известно, иммунная система состоит из клеточного и гуморального иммунитета, при этом только клеточный иммунитет ответственен за распознавание атипичных клеток. Обычно онкопациент рассказывает о том, что он ни когда тяжело не болел, а если и была инфекция то переносил в лёгкой форме на ногах. У него ни когда не было высокой температуры и, вообще, он был крепким и здоровым. Всё это говорит о том, что гуморальный иммунитет, как ни странно, у этих больных достаточно хороший. Тогда мы задаёмся вопросом, каким же образом можно помочь иммунной системе распознать злокачественные клетки, которые воспринимаются как нормальные и не несут угрозу организму. В организме есть «полицейские» – дендритные клетки, которые собирают информацию о чужеродных агентах и относят её в лимфатическую систему, где находится армия наших защитников Т-лимфоцитов киллеров, которые получив информацию немедленно идут в наступление. Их единственная цель – уничтожить неизвестного агента и злокачественные клетки, но этого не происходит и болезнь прогрессирует. Безусловно, для гарантированного восстановления функции опухолевого контроля и распознавания злокачественных клеток одного метода или средства не достаточно. Как правило, это – комплекс, благодаря которому включается эта иммунологическая функция. В нашем арсенале имеются методы, которые способны снять защиту, разоблачить, сделать видимыми и уязвимыми, а так же активировать, проинформировать и обучить иммунную систему, чьей задачей является уничтожение заданной цели. На практике высоко зарекомендовал себя подход на основе следующего биотерапевтического комплекса: пептидотерапия, вакцилотерапия (дендритные клетки, онколитические вирусы), аппаратная общая и локальная гипертермия и др. Но так же для «точечного» быстрого апоптоза, некроза или лизиса злокачественных клеток используются фотосенсибилизаторы и их активатор – красный свет или лазер – фотодинамическая терапия. Фотосенсибилизаторы в отличие от химиотерапии накапливаются в злокачественных и фоновых клетках, а значит и апоптоз, будет происходить только в этих клетках, т. е. иммунная система будет нацелена только на них, чего не скажешь о химиотерапии, которая будет воздействовать на все клетки организма и в этом случае иммунной системе достаточно сложно реагировать. Отдельно нельзя не отметить процесс восстановления повреждённых в течении болезни органов и тканей, т.е. запуск физиологической регенерации с

помощью стволовых клеток или пептидной трансплантации. Во многих клиниках мира используют метод гипертермии с химио и радиотерапией. Но не все пациенты могут перенести агрессивную терапию в связи с сопутствующими заболеваниями или неоднократно проводимыми курсами лечения. Поэтому с «повестки дня» научной медицины не снят поиск методов воздействующих только на злокачественные клетки.

Базой для развития и создания нового комплексного метода лечения послужили многие открытия, осмысление и расшифровка их значимости в причинах возникновения и в терапии.

Системная гипертермия – это искусственное нагревание тела человека, направленное на повышение внутренней температуры тела в лечебных целях от 38°C – 42°C. Использование тепла с лечебными целями берет свое начало в глубокой древности. Парменидис говорил: «Дайте мне возможность получить повышенную температуру, и я вылечу любое заболевание». Существуют анекдотические сведения о том, что в 19-м веке многие немецкие врачи наблюдали улучшение состояния больных саркомой, вплоть до их полного излечения, после того, как у них продолжительное время держалась высокая температура вследствие инфекционных заболеваний. Это привело к тому, что при лечении больных со злокачественными опухолями врачи пытались получить у них инфекционную лихорадку, например, накладывая на раны «грязные» повязки или применяя кровь малярийных больных. В конце 19-го века врач из Нью-Йорка Уильям Коли (William Coley) лечил больных со злокачественными опухолями путем введения эндотоксинов рожистого воспаления и других бактериальных эндотоксинов.

Увеличение температуры тела служит естественным механизмом приведения в действие иммунной системы, и это указывает на то, что системная гипертермия играет решающую роль в процессах иммунного ответа. И так работа Уильяма Коли по терапии рака с помощью инфекционных пирогенов рассматривала иммунную стимуляцию с помощью искусственной гипертермии в качестве посредника опухолевых реакций. Не так давно были проведены многочисленные исследования эффекта влияния температуры на компоненты иммунной системы, которые указывали на то, что термосреда контролирует Т-лимфоциты, естественные клетки-киллеры и дендритные клетки (полицейские нашего организма), поэтому в настоящее время существует большой интерес к иммунологическим последствиям системной гипертермии. Так же стало известно, что при определенной температуре липиды меняют свое состояние из гелиевой фазы с плотно упакованными молекулами на гелиевую фазу, представленную плотно упакованными жидкими кристаллами, и поэтому повышается проницаемость (текучесть)

клеточных мембран. Так же было выявлено что фоновые и раковые клетки более чувствительны к высоким температурам и, следовательно проницаемость текучесть клеточных мембран у них на много больше в отличие от нормальных клеток. Гипертермия способствует шоку жары, в это время продуцируются шоковые протеины, они появляются из клеток, которые подвергаются стрессу клетки опухоли особенно те которые накопили фотосенсибилизатор в этот момент могут быть восприняты иммунной системой. При дальнейшем повышении температуры происходят изменения конформации белков, которые иногда приводят к беспорядочной структурной перестройке биослоя и к снижению или полной потере чувствительности рецепторов, в таком состоянии у раковых клеток отсутствует защита от Т-клеток киллеров и они свободно могут уничтожить цель. Изменение температуры ~50С необходимо для того, чтобы вызвать заметные изменения в улучшении проницаемости мембраны клетки, что в свою очередь может быть использована для повышения эффективности доставки лекарственного препарата, например в раковые клетки. Из всего выше изложенного мы понимаем, что гипертермия одновременно с фотодинамической терапией является синергичным бинарным методом, который быстрее распознаёт и уничтожает раковые клетки, чем по отдельности, т.к. усиливает множество иммунных процессов, в частности увеличивает количество дендритных клеток и тем самым способствует большому их обучению и перемещению лимфоцитов киллеров к новообразованиям, а те в свою очередь беспрепятственно атакуют цель. Не мало важным является тот факт, что клетки организма становятся восприимчивы и к другим методам, т.к. усиливается кровообращение и проникновение препаратов в места их действия.

Поэтому особенно многообещающим выглядит применение аппаратной: системной и локальной гипертермии совместно с фотодинамической терапией (ФДТ) и такими методами как вакцинотерапия (обученные дендритные клетки и онколитические вирусы), омелотерапия, заместительная и системная энзимотерапия, пептидотерапия, плацентарная терапия, озонотерапия, электролитотерапия, витаминотерапия и др. с целью комплексного лечения многих острых и хронических заболеваний.

Таким образом, из выше изложенного следует, что несмотря на казалось бы безвыходное положение в котором оказался онкобольной, лечение должно продолжаться в полном объёме в расчёте на то, что его собственная иммунная система «заметит» опухоль и тогда до выздоровления останется один шаг.

РАЗРАБОТКА МЕТОДА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СПЕКТРОСКОПИИ КОМБИНАЦИОННОГО РАССЕЯНИЯ СВЕТА

Л.Р. Бикмухаметова¹, И.Д. Романишкин¹,
Т.А. Савельева¹, А.В. Косырькова², С.А. Горяйнов²,
А.А. Потапов², В.Б. Лощенов¹

¹Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук, Москва, Россия

²НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

Контактный e-mail: bikmukhametovalenara@gmail.com

Хирургическое удаление глиальных опухолей осложнено инфильтрацией опухолевых клеток в здоровые ткани мозга. Для их обнаружения чаще всего используются методы интраоперационной навигации. Спектроскопия комбинационного рассеяния (КР) позволяет обнаруживать различия состава исследуемых тканей в случае отсутствия накопления флуоресцентного маркера. В частности, соотношение липидов и протеинов в опухолевых клетках по сравнению с нормальными значимо отличается.

Цель. Данной работы было исследование с помощью спектроскопии спонтанного комбинационного рассеяния тканей здорового мозга и внутричерепных опухолей лабораторных животных и человека для обнаружения значимых отличий.

Материалы и методы: Исследования проводились *ex vivo* на образцах здорового мозга лабораторных животных и образцах внутричерепных опухолей пациентов (глиобластомы и менингиомы) с помощью спектроскопии КР при возбуждении на 785 нм.

Результаты: В спектре КР нормальной мозговой ткани преобладали значимые линии липидов и холестерина. В тканях внутричерепных опухолей содержание нуклеиновых кислот согласно спектрам КР было выше, чем в нормальной ткани. Также глиома характеризовалась пониженной концентрацией липидов по сравнению с нормальной тканью и повышенным содержанием нуклеиновых кислот и белка, что можно объяснить менее развитой поверхностью мембран опухолевых клеток по сравнению с нормальными и высоким содержанием клеток на стадии митоза.

Выводы: Результаты исследования спектров КР образцов здорового мозга лабораторных животных и внутричерепных опухолей человека показали значимые различия в линиях, относящихся к липидам, протеинам и нуклеиновым кислотам, что можно использовать для разработки метода оптической биопсии опухолей головного мозга на основе спектроскопии комбинационного рассеяния.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №18–29–01062.

ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛОР-ОРГАНОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВИДЕОСИСТЕМЫ В РЕЖИМЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ И ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА ХЛОРИНА Е6

Фаррахова Д.С.¹, Бородкин А.В.¹, Эфендиев К.Т.², Яковлев Д.В.³, Маклыгина Ю.С.¹, Болотин Л.⁴, Лощенов М.В.¹, Ширяев А.А.⁵, Решетов И.В.⁵, Лощенов В.Б.^{1,2}

¹ИОФ РАН, Россия

²НИЯУ «МИФИ», Москва, Россия.

³РНИМУ, Москва, Россия

⁴CRAN, Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy, France

⁵Онкологический центр МГМУ, Москва, Россия

Контактный e-mail: farrakhova.dina@mail.ru

Цель. Проведение флуоресцентной диагностики злокачественных новообразований головы и шеи в клинических условиях с использованием клинически разрешенных фотосенсибилизаторов (ФС) на основе хлорина е6 (Себ).

Материалы и методы. Флуоресцентная диагностика (ФД) и фотодинамическая терапия (ФДТ) проводились на пациентах со злокачественными новообразованиями голосовых связок и метастазы околоушной и слюнной железы. Контроль ФДТ проводился с использованием флуоресцентной эндоскопической видеосистемы с длиной волны лазерного излучения 635 нм.

Результаты. Была проведена оценка эффективности видеофлуоресцентного анализатора при ФДТ опухоли головы и шеи. Полученные видеофлуоресцентные изображения показывают изменения флуоресценции облучаемого участка опухоли, что дает возможность по сравнению значения интенсивности оценивать качество проведения ФДТ.

Выводы. Полученные результаты показали возможность высококонтрастной дифференциации опухолевой ткани от здоровой в режиме реального времени, по оценке значения индекса флуоресценции. Следовательно, разрабатываемый метод ФД и ФДТ показывает перспективу его использования для полноты облучения опухолевых очагов и, соответственно, к возможному уменьшению рецидивов.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СВЕТОКИСЛОРОДНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕЛАНОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Давыдов Е.В.^{1,3}, Алексеев Ю.В.², Уша Б.В.³, Дуванский В.А.², Немцева Ю.С.³, Рябов М.В.²

¹Ветеринарная клиника «Росвет», г. Москва, Россия

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

³ФГБОУ ВО МГУПП, г. Москва, Россия;

Контактный e-mail: dr.DavydovEV@yandex.ru

Цель. Оценить возможность применения светокислородной терапии (СКТ) при воздействии лазерного излучения с длиной волны 1264±5 нм (спектр поглощения кислорода в инфракрасном диапазоне) для лечения меланомы кожи и ротовой полости.

Материалы и методы. Под наблюдением находились кошки (n=3) и собаки (n=2), со спонтанно возникшими меланомами. Больные – кошки в возрасте от 12 до 14 лет и собаки в возрасте 9 и 10 лет, опухоли в морфологическом отношении представлены меланомами, расположенными у кошек на коже в области уха и головы диаметром от 5 до 10 мм, а у собак в области пясти и в ротовой полости на слизистой нижней челюсти диаметром 1,5 и 3 см соответственно. При этом признаков регионарного и отдаленного метастазирования не обнаружено. Для облучения использовали экспериментальный диодный лазер – «Супер Сэб» (разработка ООО «Новые Хирургические Технологии», Россия), работающий в постоянном режиме, длина волны излучения 1264±5 нм, мощность варьируется от 0,3 до 3 Вт.

Результаты. Облучение проводилось без анестезии и седации, так как у животных не возникало болезненных ощущений, доза облучения составила 750–800 Дж/см², мощность излучения – 2,1–3 Вт, расстояние от источника излучения до опухоли составляло 1,5–2,5 см., при этом замеры температуры с поверхности опухоли ≈ 52–56 °С. После проведения сеанса опухоль бледнела, а затем в течении 8–12 дней подвергалась некрозу и отторгалась, в последствии дефект тканей заживал по вторичному натяжению. Во всех случаях наблюдалась полная регрессия, однако у собак с меланомами ротовой полости и кожи пясти примерно через 3 месяца произошел рецидив опухоли, который потребовал проведения повторного сеанса. Период наблюдения за собаками составлял 11 и 13 месяцев, за кошками – от 8 до 18 месяцев. Признаков рецидивирования не обнаружено. При этом интересно отметить, что у собаки с пигментной меланомой ротовой полости ранее проводилась фотодинамическая терапия, вызвавшая частичный регресс опухоли, в результате которой произошла ее депигментация. После СКТ констатирована клиническая ремиссия.

Заключение. Эффект от применения СКТ, по нашему мнению, обусловлен, как генерацией синглетного кислорода, так и гипертермией. СКТ возможно применять для лечения меланомы кожи и слизистой ротовой полости как самостоятельную методику. Необходимы дальнейшие исследования в этой области.

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ФИБРОСАРКОМЫ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ МЕТОДОМ СВЕТОКИСЛОРОДНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОБЛУЧЕНИИ ЛАЗЕРНЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ С ДЛИННОЙ ВОЛНЫ 1264±5 НМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Давыдов Е.В.^{1,2}, Алексеев Ю.В.³, Гламаздин И.Г.¹, Луцай В.И.¹, Крюковская Г.М.¹, Иванов В.В.⁴

¹ФГБОУ ВО МГУПП, г. Москва, Россия;

²Ветеринарная клиника «Росвет», г. Москва, Россия

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

⁴НПФ «ДиалМед», г. Казань, Россия

Контактный e-mail: dr.DavydovEV@yandex.ru

Цель. Оценить возможность применения лазерного излучения с длиной волны 1264±5 нм – спектр поглощения кислорода в инфракрасном диапазоне (светокислородный эффект – СКТ) для лечения фибросаркомы ротовой полости в эксперименте.

Материалы и методы. Пациентами были собаки (n=2) и кошка (n=1), со спонтанно возникшей саркомой слизистой ротовой полости (десна верхней челюсти, верхнее небо и внутренняя поверхность щеки), в одном случае был рецидив саркомы через 3 недели после хирургического удаления при помощи электрокоагулятора, все опухоли в морфологическом отношении представлены фибросаркомой, клинически представляли собой одиночное плотное образование диаметром 0,8 – 2 см, спаянные с подлежащими тканями. Клинически, рентгенологически и ультрасонографически признаков регионарного и отдаленного метастазирования не обнаружено. Применялся диодный лазер «Супер Сэб» (производства ООО «Новые хирургические технологии») с длиной волны излучения 1264±5 нм, мощностью от 0 до 3 Вт. Экспозиционная доза облучения составляла 1000 Дж/см², при мощности 0,6–1,2 Вт (в зависимости от размера опухоли), температура в области облучения составляла 41–42°C.

Результаты. СКТ проводили в непрерывном режиме излучения. Облучение не требовало анестезии. После проведения СКТ опухоли меняли окраску, появлялась гиперемия, потемнение в течении 30 минут и в течении 4 дней после первого сеанса объем опухолей уменьшился ~ на 30–50%, после последующих 3 сеансов наблюдался полный регресс новообразований у собак, для лечения фибросаркомы кошки потребовалось 2 сеанса, на протяжении наблюдений 3–11 месяцев рецидивов не отмечено.

Выводы. СКТ возможно проводить для лечения сарком мягких тканей в ветеринарной медицине, с перспективой применения в медицине человека. Необходимо дальнейшие исследования в этой области, при этом необходимо отметить, что в данном случае возможен комбинированный терапевтический эффект – СКТ и гипертермии, что так же требует изучения.

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В КЛЕТКАХ МЕЛАНОМЫ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ ПРИ ОБЛУЧЕНИИ ЛАЗЕРНЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ С ДЛИННОЙ ВОЛНЫ 1264±5 НМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Уша Б.В.¹, Давыдов Е.В.^{1,2}, Алексеев Ю.В.³, Погодина Л.С.⁴, Марюшина Т.О.¹, Сысоева Н.Ю.¹

¹ФГБОУ ВО МГУПП, г. Москва, Россия;

²Ветеринарная клиника «Росвет», г. Москва, Россия;

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

⁴МГУ им. М.В. Ломоносова, Биологический факультет, г. Москва, Россия.

Контактный e-mail: dr.DavydovEV@yandex.ru

Цель. Изучить влияние излучения с $\lambda = 1264\pm 5$ нм (спектр поглощения кислорода в инфракрасном диапазоне, «светокислородный эффект» – СКТ) на клетки меланомы.

Материалы и методы. Облучению подвергали спонтанно возникшую меланому ротовой полости собаки в возрасте 10 лет, опухоль поражала слизистую нижней челюсти, при этом у животного было сопутствующее заболевание – хроническая болезнь почек. Клинически новообразование представляло собой одиночное плотное, бугристое образование диаметром 3 см, спаянное с подлежащими тканями. Клинически, рентгенологически и ультрасонографически признаков регионарного и отдаленного метастазирования не обнаружено. В качестве источника лазерного излучения использовался диодный лазер «Супер Сэб» (производства ООО «Новые хирургические технологии»), излучающий на длине волны 1264±5 нм, мощностью от 0 до 3 Вт. Экспозиционная доза облучения составляла 750 Дж/см², при мощности 2,7 Вт, температура в области облучения составляла 47±1°C. При дальнейшем наблюдении результатом СКТ явилась полная регрессия опухоли. Образцы тканей забирались до проведения СКТ и через 30 минут, затем их фиксировали в 2,5% глutarовом альдегиде (EM Grade) приготовленном на буфере Соренсена, хранили полученные образцы в холодильнике. Микроскопию проводили на трансмиссионном электронном микроскопе JEOL JEM-1011, при увеличении x10, 20 и 30 тысяч.

Результаты. При электронной микроскопии клеток меланомы ротовой полости до облучения лазером визуализировались клеточная мембрана, внутриклеточные структуры (рибосомы, митохондрии, комплекс Гольджи), ядро, хорошо просматривались межклеточные контакты – десмосомы. При электронной микроскопии после СКТ было обнаружено отсутствие характерной структуры клеток и окружающей ткани, на месте клеток обнаружен детрит с вакуолями различного размера, обломками ядра, рядом разрозненные пучки коллагеновых фибрилл.

Выводы. Обнаружено, что при СКТ происходит характерное разрушение опухолевых клеток, что

может быть использовано в клинической практике и объясняется возможным комбинированным терапевтическим воздействием – СКТ и гипертермии. Необходимы дальнейшие исследования в этой области.

СОВМЕСТНАЯ ВИДЕО- И СПЕКТРАЛЬНО-ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА НОВООБРАЗОВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ФДТ

П.М. Алексеева^{1,2}, К.Т. Эфендиев², Д.В. Яковлев³, А.А. Ширяев⁴, А.А. Ищенко⁴, А.В. Гилядова⁴, С.И. Самойлова⁴, Л.М. Амирханова⁴, В.Б. Лощенов^{1,2}

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

²Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, г. Москва, Россия

³РНМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия

⁴Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗРФ, Университетская клиническая больница №1, г. Москва, Россия

Контактный e-mail: alekseeva.polina2012@mail.ru

Цель. Разработать методику уточняющей флуоресцентной диагностики (ФД) при фотодинамической терапии (ФДТ) внутренних органов женской половой системы (шейки матки, цервикального канала, стенок влагалища).

Материалы и аппаратура. В качестве фотосенсибилизатора (ФС) использовался хлорин еб (Фотолон) в дозе 1 мг/кг. Для уточняющей ФД применялся волоконный спектрометр ЛЭСА-01-БИОСПЕК с возбуждением ФС гелий-неоновым лазером ($\lambda = 632,8$ нм, $P_{\text{max}} = 15$ Вт). ФДТ проводилась с помощью полупроводникового лазера спустя 3 часа после капельного внутривенного введения ФС ($\lambda = 660$ нм, $P_{\text{max}} = 1.5$ Вт). Для получения флуоресцентных изображений исследуемых тканей в норме и при патологии использовалась двухканальная видеосистема.

Результаты. При используемой дозе ФС флуоресцентные изображения шейки матки и влагалища хорошо контрастируют в норме и при патологии. Флуоресцентные изображения, полученные с помощью видеосистемы, позволили оценить концентрацию ФС, измеряемую параллельно с применением волоконного спектрометра. Учитывая тот факт, что имелась возможность контроля концентрации ФС в облучаемой ткани по флуоресценции, дозы световой энергии изменялись в зависимости от интенсивности флуоресценции и составили 100–200 Дж/см². Для цервикального канала видеофлуоресцентная диагностика в данной конфигурации оказалась малоинформативной. Используемый для ФДТ диффузор дает достаточно равномерное облучение, однако, не позволяет контролировать эффективность лечения

по фотоблitzингу. Для решения данных проблем требуется применение угловой оптики.

Выводы. Совместное применение видео- и спектрально-флуоресцентной диагностики для новообразований шейки матки и стенок влагалища при ФДТ показало хорошее соответствие между полученными значениями, что позволяет лучше оценивать процесс лечения и, в случае необходимости, менять тактику.

ЛЕЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ ПОЛОСТИ НОСА И ПРИДАТОЧНЫХ ПАЗУХ

Штин В.И., Новиков В.А., Гюнтер В.Э., Чойнзонов Е.Ц., Васильев Р.В., Черемисина О.В., Фролова И.Г., Менькова Е.Н.

ФГБУ НИИ онкологии Томского НИМЦ (г. Томск)

Контактный e-mail: shtinv@mail.ru

Цель. Повысить эффективность лечения и реабилитации больных опухолями полости носа и придаточных пазух с использованием фотодинамической терапии (ФДТ) и реконструктивных методик.

Материалы и методы. В лечение вошли 36 пациентов с опухолями полости носа и придаточных пазух T2–4N0–3M0, которым проводился предоперационный курс дистанционной гамма-терапии на установке «Рокус-М». Через 3–5 дней выполнялось хирургическое вмешательство в объеме комбинированной электрорезекции верхней челюсти с флуоресцентной диагностикой радикальности операции и ФДТ. С этой целью использовался фотосенсибилизатор «Фотодитазин». Интраоперационная ФДТ выполнялась с применением полупроводникового лазера красного диапазона излучения «АЛОД-01», длина волны излучения – 662 нм, выходная мощность излучения на торце кварцевого моноволокна от 0,1 до 2 Вт. Доза излучения – от 150 до 350 Дж/см². Восстановление костных структур и мягких тканей средней зоны лица и глазницы проводилось с использованием имплантатов из никелида титана с памятью формы, а так же мягкотканых и комбинированных лоскутов с осевым кровоснабжением.

Результаты. Сроки наблюдения за больными составляют от 5 до 36 мес. Разработанная методика интраоперационной ФДТ позволяет повысить показатели трехлетней безрецидивной выживаемости с 50% в контрольной группе, до 74% (Log rank $p=0,069$) в исследуемой группе. Показатели общей выживаемости составили 31% в группе контроля, 70% в исследуемой группе (Log rank $p=0,035$). Использование нового подхода к восстановительному лечению позволило сохранить естественное положение и функцию глазного яблока у всех пациентов, а так же устранить обширные сквозные дефекты средней

зоны лица с удовлетворительным косметическим и функциональным результатом.

Заключение. Таким образом, комплексный подход к лечению пациентов с местно распространенными опухолями полости носа и придаточных пазух, с использованием ФДТ, имплантатов из никелида титана, а так же различных вариантов реконструкции мягких тканей позволяет повысить непосредственные и отдаленные результаты лечения.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РЕЦИДИВНОМ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ КОЖИ НОСА

Творогов Д.А.^{1,2}, Акимов В.П.^{1,2}, Дваладзе Л.Г.², Крикунов Д.Ю.¹, Добрун М.В.²

¹ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрав России, Санкт-Петербург. Кафедра хирургии им. Н.Д. Монастырского, Россия

²ФГБУЗ КБ № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России
Контактный e-mail: Tvorogovd@bk.ru

Цель. Изучение эффективности ФДТ при рецидивном базальноклеточном раке кожи (БКРК) носа.

Материалы и методы. В исследование было включено 6 больных с рецидивным БКРК носа, которым были выполнены 1–3 курса ФДТ. Средний возраст больных – 65±2,5 лет. Мужчин – 4 пациента; женщин – 2. Двое пациентов после удаления БКРК лазером и кроиодеструкции, 3 больных после хирургического иссечения, 1 после лучевой терапии. Рецидивы зарегистрированы через 6 и более месяцев после завершения лечения. Для ФДТ применяли фотосенсибилизатор хлоринового ряда – радахлорин. Препарат применяли из расчета 1–1.2 мг/кг массы тела, растворяли в 200 мл 0,9% NaCl и вводили в/в капельно в течение 30 мин. Затем, через 3 ч после введения радахлорина выполняли сеанс ФДТ с помощью лазерного аппарата, генерирующего излучение с длиной волны 662 нм.

Результаты и обсуждение. В условиях ФГБУЗ КБ № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России на лечении находились 6 пациентов с рецидивным БКРК носа. Полной резорбции БКРК носа после 1-го курса ФДТ удалось достичь у одного пациента. Остальным больным выполнено от 2–3 курсов ФДТ. Все случаи БКРК были подтверждены при гистологическом и цитологическом исследовании. Непосредственная эффективность ФДТ при сроках наблюдения до 24 месяцев составила 83,4%.

Выводы. ФДТ является перспективным и эффективным методом лечения рецидива БКРК носа и позволяет проводить органосохраняющее лечение в полном объеме с хорошими отдаленными результатами. Риск развития рецидива БКРК носа после проведения ФДТ определяется распространенностью и клиническими особенностями процесса. После ФДТ

не требуется пластических операций, не возникает негативных изменений внешнего облика больного, что обеспечивает высокое качество жизни.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ICG-ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ОЦЕНКИ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ТКАНЕЙ В КОЛОРЕКТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Кащенко В.А.^{1,2}, Лодыгин А.В.^{1,2}, Тоидзе В.В.^{1,3}, Ахметов А.Д.¹, Творогов Д.А.^{1,3}, Богатиков А.А.^{1,2}, Васюкова Е.Л.^{1,2}, Напалков А.Н.², Коробицына А.М.², Мицинская А.И.², Мицинский М.А.²

¹Клиническая больница №122 им. Л.Г.Соколова ФМБА России

²Санкт-Петербургский государственный университет

³ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрав России, Санкт-Петербург. Кафедра хирургии им. Н.Д. Монастырского, Россия

Контактный e-mail: Tvorogovd@bk.ru

Цель. Оценить эффективность ICG-флуоресцентной оценки кровоснабжения тканей при онкологических операциях на левых отделах ободочной кишки с целью профилактики несостоятельности анастомозов.

Материалы и методы. В исследование включены 18 пациентов, которым в 20018–2019 гг выполнялись лапароскопические резекции по поводу рака левых отделов ободочной кишки и ректосигмоидного отдела (левосторонняя гемиколэктомия – 6, резекция сигмовидной кишки – 7, передняя резекция прямой кишки – 5). После выполнения резекции кишки выбирали оптимальную линию проксимального пересечения. ICG 5,0–10,0 мг (0,2 мг/кг) вводили внутривенно болюсно 2 раза: до пересечения кишки проксимально и после формирования анастомоза. Флуоресцентное свечение определяли с использованием эндоскопической системы ближней инфракрасной области спектра (NIR/ICG) Karl Storz. Оценивали степень перфузии тканей по 2 критериям: (1) флуоресцентное свечение тканей кишки (перфузия) в оцениваемой зоне (предполагаемой резекции или в зоне анастомоза) не отличается от более проксимальных отделов (2) определяется отчетливое флуоресцентное окрашивание сосудов кишки (ангиография) в оцениваемой зоне. При несоблюдении любого из критериев перемещали линию резекции в оптимальную зону или переформировывали анастомоз.

Результаты. Флуоресцентная визуализация сосудов кишки осуществлена успешно у всех больных. После первого введения изменение линии резекции потребовалось в 5 из 18 случаев (28%). При этом перфузия была признана недостаточной и граница резекции перемещена проксимально на 5–60 мм(4

пациента – на 5–20 мм, 1 пациент – 60 мм). В остальных случаях (72%) была подтверждена хорошая перфузия тканей кишки по линии предполагаемого пересечения. На втором этапе ICG-флуоресцентной визуализации во всех 18 случаях кровоснабжение анастомоза было оценено как хорошее. Клинических проявлений несостоятельности анастомоза в исследуемой группе не было. Все пациенты выписаны из стационара в сроки 6–11 дней.

Выводы. ICG-флуоресцентная ангиография и флуоресцентный анализ перфузии тканей позволяют расширить спектр критериев оценки кровоснабжения тканей при операции на левых отделах ободочной кишки и в 28% случаев скорректировать технику оперативного вмешательства.

ПРИМЕНЕНИЕ И РАЗВИТИЕ МЕТОДА ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕ

Творогов Д.А.^{1,2}, Добрун М.В.¹, Накатис Я.А.^{1,3}, Кащенко В.А.^{1,3}, Распереза Д.В.¹

¹ФГБУЗ Клиническая Больница № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрав России, Санкт-Петербург. Кафедра хирургии им. Н.Д. Монастырского, Россия

³Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

Контактный e-mail: Tvorogovd@bk.ru

Цель. Внедрить метод фотодинамической терапии (ФДТ) в практическую деятельность ФГБУЗ Клиническая Больница № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России.

Материалы и методы. С 2009 г. – по 2011 г. выполнена НИОКР по заказу ФМБА России «Фотодинамическая диагностика опухолей мочевого пузыря». С 2012 г. – по 2014 г. выполнена НИОКР «Разработка новых методов ФДТ онкологических и неонкологических заболеваний в урологии, гинекологии, дерматологии, хирургии, ЛОР, эндоскопии». В ходе работ также проводились исследования новых фотосенсибилизаторов – Копропорфирин III и Демигин, сравнительные исследования источников излучения для фотодинамической диагностики и ФДТ. В 2010 г. началось внедрение метода ФДТ в клиническую практику. В 2013 г. на базе Центральной Поликлиники (ЦП) КБ №122 был открыт кабинет лазерной медицины

С 2010 г. по 2019 г. пролечено 473 пациента с применением ФДТ: в урологическом отделении 175 пациентов, в хирургическом – 96 пациентов, в хирургическом отделении ЦП 132 пациента, в отделении эндоскопии 35 пациентов, в отделении гинекологии 23 пациента, в отделении дерматологии 12 пациентов. В 73% ФДТ проводилась в рамках высокотехнологической медицинской помощи. При проведении ФДТ

использовали фотосенсибилизатор хлоринового ряда «Радахлорин». Препарат применяли из расчета 1–1.2 мг/кг массы тела, растворяли в 200 мл 0,9% NaCl и вводили в/в капельно в течение 30 мин. Затем, через 3 ч после введения радахлорина выполняли сеанс ФДТ с помощью лазерного аппарата, генерирующего излучение с длиной волны 662 нм.

Результаты. При поверхностном раке мочевого пузыря выполнение трансуретральной резекции опухоли, с последующей ФДТ, в 83% случаев явилось окончательным методом лечения. С опухолями кожи пролечено 111 пациентов. Непосредственная эффективность ФДТ при сроках наблюдения до 24 месяцев составила 93 %. Интраоперационная ФДТ применена у 12 пациентов с диагнозом: Сг ободочной кишки. Результаты гистологии: аденокарцинома толстой кишки. После выполнения основного этапа оперативного лечения, выполнялась интраоперационная ФДТ. Период послеоперационного наблюдения составил от 5 до 36 месяцев. При контрольных осмотрах рецидивов не выявлено. Внутривенная ФДТ под рентгеноконтролем при лечении рака внепеченочных желчных протоков выполнена у 9 пациентов. Во всех случаях отмечен регресс опухоли. Больные прослежены в срок 1 до 24 месяцев.

Выводы: Метод ФДТ успешно применяется как самостоятельная методика, так и в комбинированном лечении онкологических больных. Выбор зависит от клинической формы заболевания, сопутствующей патологии и опыта врача. Потенциал метода далеко не исчерпан и его развитие будет продолжено как в клиническом плане, так и в научном.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ (ФДТ) ВПЧ-АССОЦИАТИВНОЙ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТЕРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ III СТЕПЕНИ (CIN III) – АЛЬТЕРНАТИВА ПРИ ОТКАЗЕ НЕРОЖАВШИХ ЖЕНЩИН ОТ КОНИЗАЦИИ ШЕЙКИ МАТКИ

Никонов С.Д.^{1,2}, Пасман Н.М.^{1,2}, Коротин Д.А.³

¹Новосибирский государственный университет

²ООО «Клиника профессора Пасман», г. Новосибирск

³ФГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер (г. Владивосток)

Лечение преинвазивной карциномы (CIN III) шейки матки (ШМ) предусматривает ее конизацию с окончательной верификацией диагноза и последующее излечение противовирусной терапией. Частота наступления желанной беременности после конизации ШМ ограничена диапазоном от 15,9 до 36,7% ввиду возникшего бесплодия вследствие постоперационной рубцовой деформации ШМ или атрезии цервикального канала. Течение беременности и родов после конизации ШМ сопровождается риском истмико-цер-

викальной недостаточности с увеличением до 14,7% доли преждевременных родов и до 19,1% спонтанных аборт. В этой связи часть нерожавших и уже рожавших женщин репродуктивного возраста, опасаясь бесплодия и осложненной беременности, отказываются от операции конизации ШМ. При отказе женщин от радикального хирургического лечения CIN III рассматривается альтернативная ФДТ ШМ.

Цель. Оценить эффективность ФДТ ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии III степени у нерожавших женщин при отказе от конизации.

Материалы и методы. В исследование включены 43 женщины с CIN III ШМ и верифицированными фокусами c-r in situ, отказавшиеся от конизации ШМ. В группе имелось 27 нерожавших в возрасте 19–29 лет и 16 прежде рожавших женщин в возрасте 30–35 лет, планирующих беременность. Методом ПЦР выявлены различные сочетания онкогенных типов ВПЧ (16, 18, 33, 39, 44, 45, 52, 58). Фотосенсибилизация внутривенная Фотодитазинном или Радахлорином (1 мг/кг) с экспозицией 3 часа. ФДТ индуцирована излучением лазеров Лахта Милон и Латус ($\lambda=662$ нм). ФДТ экзоцервикса выполняли дистантно монопозиционно через световод с коллиматором при мощности излучения 2 Вт и диаметре светового пятна 4 см ($t = 22-25$ мин). ФДТ цервикального канала осуществляли световодом с цилиндрическим диффузором длиной 4 см при мощности излучения 0,4 Вт ($t=10$ мин). Эффективность ФДТ оценивали на 10–12 неделе и через месяц.

Результаты. Полное излечение состоялось в 41 случае (95,35%), в подгруппе нерожавших эффективность составила 96,3% ($n=26$), что подтверждено элиминацией всех типов и сочетаний ВПЧ, благополучной кольпоскопической и цитологической картиной.

ОПЫТ ВЫПОЛНЕНИЯ ТИРЕОИДЭКТОМИИ С АУТОФЛУОРИСЦЕНТНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИЕЙ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Решетов Д.Н., Романова Е.С., Соколова О.Б., Матвеева С.П.

Учреждение Негосударственное учреждение здравоохранения ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД».

г. Москва

Контактный e-mail: Reshetov1973@inbox.ru

В настоящее время способы интраоперационной аутофлуоресцентной визуализации паращитовидных желез при хирургическом лечении заболеваний щитовидной железы приобретают значительную популярность.

Цель. Работы является анализ собственного опыта использования метода в практической работе хирурга.

Материалы и методы. Способ интраоперационной аутофлуоресцентной визуализации паращитовидных желез применен у 32 больных. Для визуализации был использован отечественный препарат «Аласенс» (гидрохлорид 5-аминолевулиновой кислоты) из расчёта 30 мг/кг., а также источник излучения с длиной волны в диапазоне от 385 до 460 нм.

Всем пациентам на дооперационном этапе выполнялся анализ крови на уровень паратгормона и уровень кальция. Аналогичный анализ выполнялся на 1 сутки послеоперационного периода. Препарат «Аласенс» принимался пациентом перорально в день операции за 2,5–3 часа до ее начала из расчёта 30 мг/кг веса. Интраоперационно, после выделения щитовидной железы выполнялся сеанс индукционного облучения поверхности железы и окружающих тканей, продолжительностью до 3 мин. В процессе выделения щитовидной железы выполнялась аутофлуоресцентная навигация паращитовидных желез. Флуоресцирующие участки тканей подвергались тщательному выделению и сохранению в ложе удаляемой щитовидной железы. При невозможности сохранения кровотока в вышеуказанных участках – выполнялась имплантация последних в окружающие ткани. Оценка состояния функции паращитовидных желез выполнялась путем исследования уровня паратгормона и уровня кальция на 1, 6 и 30 день после операции.

Результаты и обсуждение. Метод аутофлуоресцентного поиска паращитовидных желез прост и эффективен в использовании. Применение метода позволяет достигнуть высокой степени сохранности паращитовидных желез при выполнении различных видов хирургических вмешательств на щитовидной железе.

ИНТЕРАОПЕРАЦИОННАЯ СОНО-ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РЕЦИДИВНОЙ ГЛИОБЛАСТОМЫ (сообщение о длительном безрецидивном периоде)

Церковский Д.А.

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

Контактный e-mail: tzerkovsky@mail.ru

Цель. Оценка переносимости, непосредственных и отдаленных результатов применения фотодинамической терапии (ФДТ) и локального ультразвукового излучения у пациента с рецидивной формой глиобластомы.

Материалы и методы. Пациент Ж., 54 года, с морфологически верифицированным диагнозом «глиобластома». Клинический диагноз: глиобластома (grade IV) правой теменно-височно-затылочной обла-

сти. В сентябре 2015 г. выполнена операция в объеме тотальной резекции опухоли, далее с адьювантной целью проведена лучевая терапия в СОД 60 Гр и 6 курсов монокимиотерапии темобелом. В мае 2018 г. выявлено прогрессирование: продолженный рост опухоли. В июне 2018 г. проведена операция в объеме резекции рецидивной опухоли и интраоперационная соно-фотодинамическая терапия (иСФДТ). Фотосенсибилизатор (ФС) «Фотолон» (РУП «Белмедпрепараты», Беларусь) введен внутривенно капельно в течение 30 минут в дозе 2 мг/кг по окончании резекции опухоли. Далее осуществлено локальное ультразвуковое воздействие на ложе удаленной опухоли («Phyaction», Бельгия) с частотой импульсов 1,04 МГц и интенсивностью 0,7 Вт/см². После гемостаза ложе опухоли подвергнуто фотооблучению («УПЛ ФДТ», Lemt, Беларусь, $\lambda=660\pm 5$ нм) в экспозиционной дозе 100 Дж/см² с плотностью мощности 0,11 Вт/см². В послеоперационном периоде (через 1 месяц после операции) проведено еще 2 курса монокимиотерапии темобелом. Оценку переносимости осуществляли на основании анализа частоты и выраженности побочных реакций в течение 30 суток после операции (СТСАЕ, версия 4.0). Оценку противоопухолевой эффективности осуществляли на основании данных МРТ с интервалом 3 месяца после операции.

Результаты. Серьезных нежелательных реакций, связанных с введением ФС и облучением, зарегистрировано не было. Симптомов кожной фототоксичности и неврологического дефицита в послеоперационном периоде не отмечено. По данным МРТ через 3, 6 и 9 месяцев признаков прогрессирования опухолевого процесса не выявлено. Период наблюдения с момента верификации диагноза составил 44 месяца, безрецидивный период после операции и иСФДТ составил 9 месяцев.

Выводы. иСФДТ представляет собой хорошо переносимую и эффективную опцию локального контроля у пациентов с рецидивными формами глиобластомы.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОВЕРХНОСТНОЙ ФОРМОЙ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ

Церковский Д.А., Артемьева Т.П., Мазуренко А.Н., Петровская Н.А.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Лесной, Республика Беларусь
Контактный e-mail: tzerkovsky@mail.ru

Цель. Изучение противоопухолевой эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) у пациентов с базальноклеточным раком кожи (БКРК) I стадии (T1N0M0).

Материалы и методы. В исследование включено 84 пациента с морфологически верифицированным диагнозом «БКРК», получавших лечение на базе отделения гипертермии и фотодинамической терапии в период с 2006 по 2018 гг. По клинической классификации опухоли относились к поверхностному БКРК. Средний возраст пациентов составил $55,9\pm 9,8$ года. Фотосенсибилизатор (ФС) «Фотолон» (РУП «Белмедпрепараты», Беларусь) вводили внутривенно в дозах от 2 до 2,5 мг/кг за 2,5–3 часа до фотооблучения с помощью полупроводниковых лазеров («УПЛ ФДТ», Lemt, Беларусь, $\lambda=661$ нм; «PDT diode laser», БелОМО, Беларусь, $\lambda=660\pm 5$ нм). Экспозиционные дозы варьировались от 50 до 150 Дж/см². Плотность мощности излучения составила 0,1–0,25 Вт/см². Лечение осуществляли под медикаментозным обезболиванием. Терапевтический эффект ФДТ оценивался на основании клинических данных (критерии ВОЗ) через 1–3 месяца после проведенного лечения.

Результаты. Серьезных нежелательных реакций, связанных с введением ФС и фотооблучением, зарегистрировано не было. В течение 4–7 суток после облучения отмечено развитие фотохимического некроза, в течение 2–3 недель – формирование некротического струпа. При контрольном наблюдении полная регрессия опухолей зафиксирована в 95,2% наблюдений (n=80), частичная регрессия – в 4,8% (n=4). У пациентов с частичной регрессией проведен повторный сеанс ФДТ с достижением положительного ответа. В зоне фотооблучения формировался соединительно-тканый рубчик белесоватого цвета. Косметические результаты можно расценивать как хорошие.

Выводы. Полученные результаты позволяют рекомендовать ФДТ пациентам с поверхностной формой БКРК как хорошо переносимую, эффективную опцию лечения, являющуюся альтернативой традиционным методам лечения данной патологии.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОК С ДИСТРОФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВУЛЬВЫ

Артемьева Т.П., Церковский Д.А.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Лесной, Республика Беларусь
Контактный e-mail: tzerkovsky@mail.ru

Цель. Изучение эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) у пациенток с лейкоплакией вульвы.

Материалы и методы. В исследование включено 92 пациентки с морфологически верифицированным диагнозом «лейкоплакия вульвы», получавших лечение на базе отделения гипертермии и фотодина-

мической терапии в период с 2012 по 2017 гг. Возраст пациенток варьировал от 27 до 79 лет. Общий статус по шкале Карновского соответствовал 80–100%. Фотосенсибилизатор (ФС) «Фотолон» (РУП «Белмед-препараты», Беларусь) вводили внутривенно в дозах от 2 до 2,5 мг/кг за 2–3 часа до фотооблучения с помощью полупроводникового лазера («УПЛ ФДТ», Lemt, Беларусь, $\lambda=661$ нм). Экспозиционные дозы варьировались от 30 до 75 Дж/см²; в ряде случаев – до 100 Дж/см². Плотность мощности излучения не превышала 0,17 Вт/см². Количество полей облучения за один сеанс определялось в зависимости от степени распространенности патологического процесса. Общее количество сеансов для пациентов варьировало от 2 до 7. Лечение осуществляли под медикаментозным обезболиванием. Терапевтический эффект ФДТ оценивался визуально, на основании данных цитологического исследования и клинической симптоматики.

Результаты. Серьезных нежелательных реакций, в том числе, симптомов кожной фототоксичности, связанных с введением ФС и фотооблучением, зарегистрировано не было. Через 3 месяца после ФДТ положительный клинический эффект, подтвержденный цитологически, был отмечен в 95,7% наблюдений (у 88 из 92 пациенток). У 4 пациенток выявлены локальные рецидивы заболевания, которые были успешно пролечены с помощью повторного курса ФДТ. Время эпителизации раневого дефекта варьировало от 4 до 6 недель. Во всех случаях был зафиксирован хороший косметический эффект.

Выводы. Полученные результаты позволяют судить о возможности применения ФДТ в лечении пациенток с лейкоплакией вульвы с сохранением целостности органа при получении хорошего функционального и косметического результата. Кроме того, отсутствие необходимости применения анестезиологического пособия позволяет применять ФДТ в амбулаторных условиях.

МЕТОД И АППАРАТУРА ДЛЯ СПЕКТРАЛЬНО-ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ НАВИГАЦИИ ПРИ НЕПОСРЕДСТВЕННОМ ПРОВЕДЕНИИ ФДТ ОПУХОЛИ

Эфендиев К.Т.¹, Алексеева П.М.^{1,2}, Яковлев Д.В.³, Шилаева А.А.², Ширяев А.А.⁴, Решетов И.В.⁴, Лощенов В.Б.^{1,2}

¹Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, г. Москва,

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

³РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия

⁴МГМУ им. И.М.Сеченова, г. Москва, Россия

Контактный e-mail: kanamatus@mail.ru

Цель. Разработка метода флуоресцентной диагностики (ФД) фотосенсибилизированной ткани при одновременном проведении фотодинамической терапии (ФДТ).

Материалы и методы. Для проведения ФД использовалась установка лазерная электронно-спектральная ЛЭСА-01-БИОСПЕК и сдвоенное волокно (200+400 мкм) Проблема спектрального разделения лазерного излучения ($\lambda=635$ нм или $\lambda=660$ нм) от флуоресценции 5-АЛК-индуцированного протопорфирина IX с коммерческим названием «Аласенс» или фотосенсибилизатора Хлорин Е6 с коммерческим названием «Фотодитазин» была решена подбором комбинации фильтров КС15 и СЗС20.

Результаты. Получены спектры флуоресценции 5-АЛК-индуцированного протопорфирина IX и Хлорина Е6 при проведении ФДТ. Проведен анализ возможности проведения контролируемой ФДТ папилломы и лейкоплакии полости рта.

Выводы. Разработанный метод флуоресцентного контроля дает возможность проведения контролируемой ФДТ, что увеличит эффективность процедуры ФДТ.

ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПОЛОСТИ РТА С БИОПСИЕЙ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФОУЗЛОВ

Панасейкин Ю.А., Севрюков Ф.Е., Каплан М.А., Капинус В.Н., Спиченкова И.С.

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Обнинск)

Цель: Лечение даже начальных стадий рака полости рта зачастую ведет к функциональным и эстетическим дефектам. При этом остается открытым вопрос о необходимости проведения профилактических лимфадиссекций при клиническом N0 статусе. По данным некоторых авторов при глубине инвазии <7 мм. проведение лимфадиссекции не показано. В то же время, некоторые авторы, подчеркивают необходимость выполнения селективной лимфаденэктомии для достижения регионарного контроля. Эффективность применения фотодинамической терапии (ФДТ) в самостоятельном варианте при начальных стадиях рака полости рта уже доказана. Остается открытым вопрос о возможности регионарного контроля при подобном виде лечения. Радионуклидный метод диагностики сторожевых лимфоузлов широко применяется при меланоме кожи, однако существует возможность его применения при опухолях полости рта. Целью исследования является изучение возможности и эффективности применения фотодинамической терапии в комбинации с биопсией сторожевого лимфоузла при начальных стадиях рака полости рта.

Оценить онкологические, функциональные и эстетические результаты данной методики.

Материалы и методы: за период с 2017–2019 года 20-и пациентам с раком слизистой оболочки полости рта было выполнено комбинированное лечение: ФДТ на область первичного очага с одномоментной биопсией сторожевого лимфоузла на шее под радиоизотопной диагностикой. Критерии включения: впервые диагностированный плоскоклеточный рак cTis-T2 или рецидивирующий рак слизистой полости рта с глубиной инвазии до 7 мм по данным УЗИ и/или МРТ/СКТ; клинически N0 статус. 15 (75%) – первичные, 5 (25%) – рецидив (после ДЛТ). ФДТ проводилась с препаратом фотолон в дозировке 0.8–1.2 мг/кг массы тела. Локализация сторожевого лимфоузла визуализировалась при помощи ОФЭКТ и радионуклидной диагностики.

Результаты: Количество сеансов ФДТ для полной регрессии первичного очага: 1 сеанс – 17 (85%), 2 сеанса – 1 (5%). Таким образом, полный ответ был получен у 18 (90%) пациентов. У 2 (10%) был отмечен продолженный рост в течении 1 месяца после ФДТ, что потребовало выполнения хирургического лечения. Оба случая продолженного роста были в группе рецидивных больных. Все пациенты отмечали хороший функциональный и эстетический результат лечения. По данным опросников качество жизни в результате проведенного лечения не ухудшилось. У 19 пациентов по данным гистологии не было обнаружено метастазов в сторожевых лимфоузлах. У 1 пациента выявлен микрометастаз рака, что потребовало проведение лимфаденэктомии на шее со стороны поражения. Период наблюдения (IQR) составил 1 – 25 мес (10.52 средн).

Выводы: ФДТ рака полости рта Tis-T2N0M0 в самостоятельном варианте является высокоэффективной методикой лечения, позволяющей добиться хороших функциональных и эстетических результатов, без ущерба онкологическому радикализму. При помощи биопсии сторожевого лимфоузла возможно выявление микрометастазов до стадии их клинического проявления.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИМИКРОБНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЕРИТОНИТОМ

Дарвин В.В., Волкинский А.Б., Каримов И.М.
БУ ВО «Сургутский государственный университет»,
г. Сургут
БУ «Сургутская окружная клиническая больница»,
г. Сургут
Контактный e-mail: vvdarvin@gmail.com, volkivskiiab@mail.ru, kim.nur@mail.ru.

Цель. Оценить эффективность применения метода фотодинамической терапии в лечении пациентов с распространенным перитонитом.

Материал и методы исследования. Проведен анализ результатов лечения 135 пациентов с распространенным перитонитом, получавших лечение в условиях Сургутской окружной клинической больницы. В контрольной группе (122 пациента) проведена традиционная санация брюшной полости, в основной группе (13 пациентов) дополнительно интраоперационно проведен сеанс фотодинамической терапии. Использовался аппарат «Лахта-Милон» с длиной волны 662 нм, плотность энергии 25 Дж/см², фотосенсибилизатор второго поколения Радахлорин в дозировке 1 мг/кг массы тела. Пациентам основной группы дополнительно проводилось сравнительное патоморфологическое исследование брюшины при первой и последующих операциях для оценки динамики морфологических изменений до и после применения фотодинамической терапии. По всем остальным составляющим лечебной программы отличий не было.

Результаты. В контрольной группе послеоперационная летальность составила 29,5%, частота послеоперационных осложнений – 51,6%. Из них 1 степени тяжести – 5 (7,9% от общего числа осложнений), 2 степени тяжести – 13 (20,6%), 3 степени тяжести – 8 (12,7%), 4 степени тяжести – 16 (25,4%), 5 степени тяжести – 21 (33,3%). В основной группе послеоперационная летальность 23%, частота послеоперационных осложнений 30,7%. Из них 1 степени тяжести – 1 (25% от общего числа осложнений), 2 степени тяжести – 2 (50%), 3 степени тяжести – 1 (25%). При проведении патоморфологических исследований брюшины до и после применения фотодинамической терапии в динамике отмечалось значительное уменьшение плотности воспалительного инфильтрата во всех исследованиях.

Выводы. Включение фотодинамической терапии в программу лечения больных распространенным перитонитом улучшает ближайшие результаты лечения этой тяжелой категории пациентов: отмечено уменьшение послеоперационной летальности, частоты и тяжести послеоперационных осложнений. Антибактериальный эффект фотодинамической терапии снижает выраженность воспалительных изменений брюшины.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ В16 С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ КОНЬЮГАТ ХЛОРИНА Е6 С ПСМА-ЛИГАНДОМ

**А.В. Старовойтова¹, М.А. Каплан¹, О. Б. Абрамова¹,
М. А. Грин², Н. В. Суворов², Л. Н. Архипова¹,
В. В. Южаков¹, Л. Н. Бандурко¹**

¹Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва, Россия

²Московский технологический университет МИРЭА, Москва, Россия
Контактный e-mail: starovoytova.ann@mail.ru

Цель. исследования изучить механизм противоопухолевой эффективности ФДТ с применением нового ФС на штамме меланомы B16.

Материалы и методы. Работа выполнена на 30 самках мышей гибридах C57BL/6 с перевитой под кожу в область бедра меланомой B16. Исследуемый ФС – конъюгат хлорина E6 с ПСМА-лигандом, способ введения внутривенно в дозе 2,5 мг/кг. Плотность энергии лазерного излучения составляла 100 Дж/см², плотность мощности – 0,44 Вт/см². Облучение проводили на полупроводниковом лазерном аппарате «Аткус-2» (=660нм). Контролем служили мыши – опухоленосители без какого-либо воздействия. Перед сеансом ФДТ проводили измерения накопления ФС в опухолевой и здоровой тканях на диагностическом спектрометрическом комплексе «Lesa-6». Индекс контрастности опухоль/здоровая ткань вычисляли по отношению величин накопления ФС в опухоли и здоровой ткани. После проведения ФДТ животных выводили из опыта на 21 сутки для изучения функциональной морфологии меланомы B16. Для морфологических исследований депарафинированные срезы толщиной 5 мкм, полученные на микротоме Leica RM2235, окрашивали гематоксилином и эозином (БиоВитрум) и по Ван Гизону для выявления соединительной ткани. Гистологические срезы изучали под микроскопом Leica DM 1000 с микрофотосъемкой на цифровую камеру Leica ICC50 HD.

Результаты и выводы. Максимальный индекс контрастности опухоль/здоровая ткань регистрируется через 30 мин после введения препарата. Содержание ФС в опухоли превышает концентрацию в здоровой ткани уже через 15 мин после введения. Высокий показатель индекса контрастности опухоль/здоровая ткань сохраняется в интервале от 15 мин до 3 часов. Анализ полученных макро- и микроскопических результатов свидетельствует, что на 21 сутки после фотодинамической терапии меланомы B16 с применением в качестве фотосенсибилизатора конъюгата хлорина E6 с ПСМА-лигандом, у мышей опытной группы в зонах воздействия лазерным излучением выживших опухолевых клеток не обнаружено. В рамках исследования проведена оценка эффективности ФДТ с в/в применением фотосенсибилизатора при дозе 2,5 мг/кг. Полученные данные свидетельствуют, что при данных параметрах облучения достигается максимальный фотодинамический эффект (полная регрессия опухоли).

ФОТОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 1,4-ДИАЗЕПИНОПОРФИРАЗИНОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Балакина А.А.^{1,2}, Мищенко Д.В.^{1,2},
Бондаренко С.Д.^{1,3}, Тараканов П.А.^{1,4}

¹Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка, Россия

²Научно-образовательный центр Московского государственного областного университета в Черноголовке, Мытищи, Россия

³Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

⁴Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка, Россия

Контактный e-mail: balakina@icp.ac.ru

Цель. Диазепинопорфиразины являются перспективными молекулами для ФДТ благодаря высокому коэффициенту молярного поглощения в ближнем инфракрасном диапазоне (700 нм и выше), возможности легкого введения в структуру таргетных группировок для адресной доставки и способности к эффективной генерации синглетного кислорода. В связи с этим, целью работы стало изучение фотофизических и фотохимических свойств новых соединений из класса 1,4-дiazepinoporphyrins (ДП) в качестве потенциальных ФС.

Материалы и методы. Исследования проводили с использованием лазерной установки АЛХТ-ЭЛОМЕД с длительностью облучения 30 минут, при длине волны 670 нм и мощности 1,5 Вт. Цитотоксическое воздействие на культуру клеток HeLa изучали с помощью МТТ-теста, увеличение внутриклеточного содержания активных форм кислорода – с использованием флуоресцентного красителя H₂DCF-DA, способность к фотоиндуцированию перекисного окисления липидов (ПОЛ) по ТБК-тесту, квантовый выход синглетного кислорода – с использованием метода сравнений.

Результаты. Выявлено, что исследуемые ДП способны индуцировать ПОЛ. Показан дозозависимый характер цитотоксического действия соединений при облучении. Установлено, что без фотооблучения цитотоксический эффект ДП в исследуемых концентрациях отсутствует. Показано, что цитотоксическое действие соединений сопровождается увеличением внутриклеточной концентрации активных форм кислорода.

Выводы. Полученные данные позволяют предположить, что исследуемые 1,4-дiazepinoporphyrins являются перспективными соединениями для создания фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант №17–73–10413) и ФАНО (НИР №01201361837).

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ КАРИЕСА ЗУБОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

**И.В. Величко, Н.Б. Петрухина, С.А. Голубева,
М.В. Снегирев**

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава РФ.

Цель. Исследования явилась оценка состояния реставраций при лечении кариеса зубов с использованием фотодинамической терапии.

Материалы и методы исследования: под клиническим наблюдением находилось 46 пациентов в возрасте от 20 до 52 лет, которым было проведено лечение 74 зубов с кариесом дентина. Методика лечения заключалась в следующем: после основных этапов механической обработки кариозную полость заполняли фотосенсибилизатором толуидиновым синим, время экспозиции которого составляло 1 минуту. Фотосенсибилизатор активировали светодиодной лампой «Lazurit». Затем кариозную полость промывали водой, высушивали и реставрировали светоотверждаемым композитом. При обследовании пациентов в отдаленные сроки применялись общеклинический и рентгенологический методы. Объективное обследование включало в себя: осмотр полости рта, определение индекса гигиены, форма реставрации, сохранность контактного пункта, шероховатость реставрации, состояние пульпы зуба, краевое прилегание, наличие рецидивного кариеса в области реставрации, наличие постоперационной чувствительности.

Результаты: в процессе лечения не было отмечено побочных действий, аллергических и фототоксических реакций. Пациенты не испытывали неприятных ощущений ни при нанесении препарата, ни при последующем облучении тканей зуба лазерным светом. Обследование пациентов через 6 и 12 месяцев после проведенного лечения показало, что у пациентов жалоб не отмечалось, во всех случаях форма и цвет реставрации соответствовали восстановленному зубу, тактильный переход между пломбой и тканями зуба отсутствовал, краевое прилегание не нарушено, реставрации сохранены, не изменены в цвете. Через 18 и 24 месяцев после лечения пациенты жалоб не предъявляли, реставрации были сохранены, случаи вторичного кариеса были отмечены в 7% случаев. При оценке качества пломб у пациентов дефектов выявлено не было. Сохранность анатомической формы реставраций в целом была отмечена как отличная. Изменений цвета пломб и восстановленных зубов не обнаружено.

Выводы: на основании проведенного исследования можно утверждать, что фотодинамическая терапия способствует профилактике возникновения вто-

ричного кариеса и может быть в дальнейшем использована в практическом здравоохранении.

АНАЛИЗ ОТДЕЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО АПИКАЛЬНОГО ПЕРИОДОНТИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

**И.М. Рабинович, С.А. Голубева, И.В. Величко,
М.В. Снегирев, Н.Б. Петрухина**

ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» МЗ РФ, Москва
Контактный e-mail: stefik@yandex.ru

Цель. Исследования явилась оценка эффективности фотодинамического воздействия при лечении хронического апикального периодонтита на основании отдаленных результатов.

Материалы и методы исследования: Было проведено эндодонтическое лечение с использованием фотодинамического воздействия 42 зубов с хронического апикального периодонтита. Во время эндодонтического лечения медикаментозную обработку корневых каналов осуществляли 3,0% раствором гипохлорита натрия и раствором хлоргексидина 2,0%. На завершающем этапе каждый канал заполняли фотосенсибилизатором толуидиновым синим (время экспозиции – 1 минута), который активировали светодиодной лампой «Fotosan» в течение 1 минуты. Затем каналы промывали стерильной водой, высушивали и пломбировали методом латеральной конденсации с использованием герметика. На конечном этапе лечения временная пломба заменялась постоянной реставрацией. Рентгенологический контроль проводили сразу после лечения, а также через 12, 24 и 36 месяцев.

Результаты. Через 12 месяцев после лечения по рентгенограммам четко прослеживалась положительная динамика: в области 19 зубов (45%) наблюдалось полное восстановление резорбированной ткани в периапикальной области, в 15 случаях (36%) отмечали признаки частично завершающегося построения костной ткани исследуемой области и у 8 зубов (19%) размеры периапикальных очагов остались без изменений. Через 24 месяца после лечения полное восстановление костной ткани произошло в 22 случаях (52%). У 15 зубов (36%) наблюдалось частичное восстановление резорбированной костной ткани, в 5 случаях (12%) размеры периапикальных патологических очагов остались без изменений. Через 36 месяцев полно восстановление костной ткани произошло у 25 зубов (60%), частичное у 14 зубов (33%). В 3 случаях (7%) изменения не выявлены. Отрицательной динамики в области очагов деструкции верхушек корней зубов обнаружено не было.

Выводы. Полученные отдаленные результаты доказывают высокую эффективность метода фотоди-

намической терапии при эндодонтическом лечении хронического апикального периодонтита.

ЛОКАЛЬНАЯ И СИСТЕМНАЯ ФДТ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Гельфонд М.Л., Анохина Е.М., Жукова А.Е.

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

Цель: Проведение локальной ФДТ, особенно при ранних формах злокачественных опухолей, давно стало рутинной медицинской технологией. Однако, большой научный и практический интерес представляет собой системная ФДТ – фотосенсибилизированная фотомодификация крови (ФМК), которая может применяться, как самостоятельно, так и в качестве компонента комбинированного лечения при полихимио-, лучевой и таргетной терапии, а также в сочетании с локальной ФДТ при диссеминированных опухолевых процессах.

Материал и методика. Изучаемая группа включала 12 пациентов с различными нозологическими формами диссеминированных опухолей. При этом, локализация отдаленных метастазов была различной: печень, мягкие ткани, легкие, лимфатические узлы, надпочечники, кости. Для проведения комбинированного лечения с использованием ФМК были выбраны стандартные режимы химиотерапии, но не проводившиеся ранее: для саркомы мягких тканей – длительное введение ифосфамида, для меланомы – паклитаксел+карбоплатин или дакарбазин. У 2 больных проводилась терапия по поводу распространенной увеальной меланомы, которая характеризуется низкой чувствительностью к системному противоопухолевому лечению и относится к неблагоприятной группе прогноза. Лечение получали 3 пациента с положительной мутацией BRAF V600E и исчерпанными возможностями таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы. В рамках комбинированного лечения с использованием стандартного режима химиотерапии и ФМК курсы системной фотодинамической терапии проводились на следующий день после начала введения цитостатиков.

В качестве фотосенсибилизатора использовался Радахлорин, а неинвазивное облучение крови осуществлялось надвенным способом с помощью аппарата «Спектр». Оценка эффективности лечения проводилась после каждых 2 циклов комбинированной терапии по системе RECIST 1.

Результаты. В присутствии минимальных доз Радахлорина системные эффекты ФМК по сравнению с традиционным лазерным облучением крови значительно усиливаются. Чрескожная ФМК повысила эффективность стандартных курсов полихимиотера-

пии при лечении различных нозологических форм диссеминированных злокачественных новообразований у половины больных.

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ ЛЕКСАН-ПОЛИМЕРНОЙ МАТРИЦЫ, ИТТЕРБИЕВОГО КОМПЛЕКСА ДИМЕТИЛОВОГО ЭФИРА ПРОТОПОРФИНА IX И ОКСИДА ЖЕЛЕЗА ДЛЯ НАНОТЕРАНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ

**А.С. Горшкова^{1,2}, Н.П. Ивановская³, И.П. Шилов¹,
А.В. Иванов^{4,5}, В.Д. Румянцева^{1,2}, С.В. Титов¹,
К.Д. Казаринов¹**

¹ФирЭ им. В.А. Котельникова РАН, МО Фрязино, Россия

²МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Россия

³ГосНИИ биологического приборостроения ФМБА, Москва, Россия

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

⁵ГНЦ лазерной медицины им. О.К. Скобелкина ФМБА России, Москва, Россия

Контактный e-mail: laserlab@ms.ire.rssi.ru

Цель. Современным трендом в медицинской нанобиотехнологии является создание мультимодальных наноструктур для тераностики новообразований, которые совмещают диагностические и терапевтические функции в одной наночастице. Так, был проведен синтез наночастиц, содержащих Yb-комплекс диметилового эфира протопорфирина IX (Yb-ПП), отвечающий за люминесцентную диагностику, и ядро оксидов железа. Конкурентными преимуществами магнитных наночастиц, является то, что они могут быть визуализированы, направлены и удержаны в определенном месте с помощью магнитного поля, нагреты в нем для инициации механизма выпуска лекарства, а также для осуществления гипертермии биотканей.

В ФирЭ им. В.А. Котельникова РАН в последние годы была разработана теоретическая база для расчета нелинейного стационарного отклика на воздействие переменным полем произвольной величины и ориентации системы магнитных наночастиц.

Материалы и методы. Полимерной основой выступал поликарбонатный бисфенольный полимер Лексан. Для придания большей стабильности Yb-ПП и снижению тушащего действия окружения на ион Yb³⁺ в органическую фазу добавляли дополнительный комплексон – триоктилфосфиноксид (ТОФО). Наночастицы FeOx получены с использованием метода электрического взрыва металлической проволоки посредством высоковольтных электрических

импульсов (30 Кв, 1 Гц). Исследования биораспределения данного наноконструкта в органах и тканях животных (мышь-самка линии Bulb/c с перевитой карциномой Эрлиха) проводились на разработанном в ФИРЭ им. В. А. Котельникова РАН макетном лазерно-волоконном флуориметре.

Результаты. Показано, что включение Yb-ПП в Лексан-полимерную матрицу (ЛПМ) в присутствии ТОФО способствует увеличению интенсивности и времени жизни люминесценции Yb³⁺ до 17 мкс по сравнению со свободным комплексом. Размер синтезированных наночастиц (100–200 нм) предполагает возможность их предпочтительного накопления в опухолевой ткани. Включение ядра FeOx в наночастицы позволяет проводить контролируемую локальную высокочастотную гипертермию тканей, накопивших наноконструкт, хотя и приводит к незначительному уменьшению его диагностического потенциала (к приблизительно 2-кратному снижению интенсивности люминесценции Yb-ПП).

Выводы. Синтезированная композитная наноструктура может быть востребована для целей нанотераностики опухолей. Результаты экспериментальных исследований показывают преимущества использования наночастиц со структурой типа ЛПМ+Yb-ПП+FeOx для создания перспективных люминесцентных методов диагностики опухолей визуально и эндоскопически доступной локализации.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ БАКТЕРИОХЛОРОФИЛЛА а И НАПРАВЛЕНИЯ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЛЯ ТЕРАПИИ И ДИАГНОСТИКИ В ОНКОЛОГИИ

Грин М.А.

МИРЭА-Российский технологический университет, Москва, Россия
Контактный e-mail: michael_grin@mail.ru

В настоящее время наиболее перспективными направлениями в области создания новых субстанций на основе макрогетероциклических соединений, включая порфирины, хлорины и бактериохлорины, являются:

- разработка таргетных фотосенсибилизаторов, содержащих векторные молекулы различной природы;
- создание хелаторов с оптимальными свойствами для доставки радионуклидов с целью лучевой диагностики и терапии опухолей;
- получение химерных молекул для реализации сочетанной химио- и фотодинамической терапии;
- иммобилизация активных фармацевтических субстанций хлориновой природы на наноча-

стицы различной природы для пассивного таргетинга и пролонгирования терапевтического действия.

На кафедре химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии Российского технологического университета проводятся исследования по вышеперечисленным направлениям, включая создание конъюгатов на основе производных бактериохлорофилла а с лигандом к ПСМА для эффективной интернализации ФС в опухолевые клетки рака предстательной железы, а также с фолиевой кислотой для таргетинга в опухоли со сверхэкспрессией фолатных рецепторов. Кроме того, впервые получены комплексы хлорин/бактериохлорин-цикленовых конъюгатов в качестве потенциальных тераностиков, сочетающих терапевтическую эффективность с возможностью неинвазивной диагностики в онкологии. Впервые разработаны конъюгаты бактериопурпуринимида с высокой фотодинамической эффективностью, содержащие тиолатные комплексы золота на периферии макроцикла, и показана возможность комбинированного фотодинамического и цитотоксического воздействия на опухолевые клетки различного генеза. Получены нековалентные комплексы на основе производных бактериопурпуринимида с наночастицами магнетита для сочетанных методов терапии и диагностики в онкологии.

Работа поддержана грантом РФФИ №19-03-00302.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЧЕЛЯБИНСКОМ ОБЛАСТНОМ КЛИНИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ ОНКОЛОГИИ И ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Я.Х. Гюлов, С.А. Султанбутова, У.М. Курамагомедова
ГБУЗ «Челябинский Областной Клинический Центр Онкологии и Ядерной Медицины», Центр фотодинамической терапии, г. Челябинск, Россия

Актуальность. По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно в мире регистрируется около 14 миллионов случаев злокачественных новообразований и свыше 8 миллионов умирают от этой болезни. Традиционными методами лечения злокачественных новообразований в современной онкологии являются: оперативное лечение, лучевая терапия и их сочетание. Важным индикатором, определяющим прогноз онкологического заболевания является степень распространенности опухолевого процесса на момент обследования [1,3,7]. Согласно статистическим данным в 2017 году в Российской Федерации впервые выявлено 617 177 случаев злокачественных новообразований. Прирост данного показателя по сравнению с 2016 году составил 3,0%.

Таблица 1. Распределение пациентов, получивших ФДТ за период 2013–2018 гг.

Гистологический тип и локализации опухоли	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Всего
БКРК и ПМ БКРК	203	226	525	312	27	15	1308
Рак слизистой полости рта	8	4	3				15
Рак языка	6	6	3	1			16
Рак гортани	3	5		2	4		14
Рак нижней губы	5	5	4	1			15
Рак молочной железы	20	23	15	32	25	27	142
Трахео-бронхиальный рак	45	176	107	145	155	115	743
Рак пищевода	81	46	29	70	59	72	357
Лейкоплакия вульвы	3	2	3	4	2	9	23
Меланома (генерализация)	14	15	11	6			46
Рак желудка	17	35	41	88	43	59	283
Дисплазия шейки матки	37	25	28	20	14	13	137
Рак мочевого пузыря	81	103	87	131	124	126	652
Лейкоплакия слизистой полости рта	2	8	8	5	6	29	
Рак вульвы	3	3	3	7	6		22
Рак ротоглотки	4	5	2	2	3		16
Рак околоушной слюнной железы	3	6	2				11
Эрозия шейки матки	2	2	2				6
Рак прямой кишки			14	15	24	47	100
Саркома Капоши				14	12	19	45
Прочие	157	134	112	87	48		538
Всего	811	887	1061	945	459	402	4106

Распределение впервые выявленных злокачественных новообразований по стадиям: I стадия – 29,8%, II стадия – 25,8%, III стадия – 18,8%, IV стадия – 20,2% [2, 3, 4].

В то же время недопустимо высокие показатели запущенности отмечены при диагностике новообразований визуальных локализаций. В поздних стадиях (III-IV) выявлены 61,6% опухолей в брюшной полости; 48,8% – прямой кишки; 36,5% – шейки матки; 31,9% – молочной железы; 24,6% – щитовидной железы, показатель запущенности при меланоме кожи составил 23,8% [7]. Таким образом, запущенные формы злокачественных новообразований на момент диагностики с одной стороны, пожилой и старческий возраст пациентов с «букетом» сопутствующих заболеваний с другой стороны, ограничивают применение радикальных методов лечения у определенной части пациентов. К этой группе больных можно добавить пациентов, у которых отмечается прогрессирование опухолевого процесса на фоне лечения. В последние два десятилетия во всем мире, в том числе и в России в триаду основных методов лечения рака уверенно включается фотодинамическая терапия (ФДТ) [5, 6, 7, 8, 9].

Начало развития фотодинамической терапии связано с именем датского физиотерапевта Нильса Рюберга Финсена, которому в 1903 году присуждена Нобелевская премия за заслуги в лечении туберкулезной волчанки, с помощью концентрированного светового излучения. В том же году проведена фото-

динамическая терапия рака кожи с использованием эозина в качестве фотосенсибилизатора (ФС). В том же году был введен термин «фотодинамический эффект». Вскоре было установлено, что хлорофилл вызывает гемолиз эритроцитов в присутствии света, и доказана необходимость кислорода для развития фотогемолита. С именем Хаусмана связаны первые работы с применением ФС гематопорфирина. Ученые работали, фотосенсибилизаторы совершенствовались [1, 3, 4].

Метод основан на уникальном свойстве избирательного накопления фотосенсибилизатора в опухолевых тканях после внутривенного или местного введения препарата с последующим облучением опухоли лазерным источником света с длиной волны, соответствующей спектру поглощения фотосенсибилизатора. В присутствии кислорода, растворенного в тканях, происходит фотохимическая реакция с генерацией синглетного кислорода, который оказывает деструктивное влияние на мембраны и органеллы опухолевых клеток, тем самым вызывая их гибель. Развивается некроз и отторжение опухолевой массы и замена здоровой тканью.

Материалы и методы. В центре фотодинамической терапии Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины применяются фотосенсибилизаторы второго поколения, т.е. хлоринового ряда Е6. Это препарат «Фотолон», разработанный АО «Белмедпрепараты» совместно

НПО «Биотехновация» (г. Москва) и «Радахлорин» ООО «РАДА-ФАРМА» (Москва, Россия). Фотосенсибилизаторы II поколения обладают мощной полосой поглощения в красной области спектра 662 нм, поэтому для лазерного облучения при фотодинамической терапии злокачественных новообразований применяются полупроводниковые лазеры длиной волны 662 нм, используются аппараты «Латус» и «Лакта-милон» до 3,0 Вт. Доза лазерного облучения за один сеанс составляла 50–100 Дж/см², при плотности мощности 100–300 Вт/см². Оценка эффективности осуществлялась непосредственно после окончания сеанса ФДТ, через 1 сутки, 5–7 дней и далее ежемесячно. Добиться полной резорбции в 25% и 21% пациентов отмечено прогрессирование процесса. При частичной резорбции и прогрессировании процесса проводилась пролонгированная (многокурсовая) ФДТ.

Результаты. С 2003г. функционирует Центр фотодинамической терапии Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины. Диапазон применения ФДТ обширен, применение его возможно практически при всех локализациях злокачественных новообразований. При этом фотодинамическая терапия используется как радикальный метод при ранних стадиях, при запущенных формах злокачественных новообразований применяется, как в составе комплексного лечения, так и самостоятельно с паллиативной целью.

ФДТ особо востребована у пациентов пожилого и старческого возраста, поскольку преклонный возраст и наличие большого количества сопутствующих заболеваний препятствуют проведению специальных методов лечения. С 2003 по 2018гг. фотодинамическая терапия выполнена при поздних стадиях (III-IV) с паллиативной целью 452 пациентам в возрасте от 45 до 97 лет: женщин – 295 (69,7%), и мужчин -157 (30,3%). Из них рак легкого у 56 (12,4%) больных, рак пищевода – 99 (22%), рак желудка – 83(18,4%), рак корня языка – 32 (7%), рак слизистой полости рта – 63 (14%), меланома – 28 (6,2%), базальноклеточный рак кожи лица – 71 (15,7%) и рак молочной железы – 20 (4,3%).

Данная таблица отражает распределение пациентов по локализации опухоли, а также распределение пациентов данных категорий по годам. Процедура ФДТ проводилась в условиях стационара, амбулаторно в доме престарелых, у пациента с базальноклеточным раком кожи проведена в домашних условиях.

При лечении больных с локализацией злокачественного процесса в трахеобронхиальном дереве, в желудочно-кишечном тракте в качестве фотосенсибилизатора применяли Фотолон и Радхлорин. Фотосенсибилизатор вводили внутривенно из расчета 1,2–1,7 мг/кг. Через 2,5 -3,0 часа с применением соответствующего оборудования опухоль в полых органах подвергали внутривенному облучению полупроводниковым лазерным аппаратом с длиной волны 662 нм. При опухолях наружных локализаций,

таким как базальноклеточный рак кожи лица, фотосенсибилизатор вводили интратуморально и лазерное облучение подводилось внешне дистанционно, контактно и интратуморально по необходимости.

При фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи из 55 пациентов достигнута полная регрессия у 45 пациентов (81,5%), частичная – у 10 пациентов (18,5%), которым проведены сеансы ФДТ. При ФДТ у пациентов с раком легкого, пищевода, желудка, корня языка, слизистой полости рта, меланомы и рака молочной железы после одного сеанса полная регрессия достигнута у 37% больных, частичная – у 63%. При неполной регрессии опухолевого процесса, пациентам проводили повторные сеансы до получения требуемого эффекта.

Выводы. Таким образом, фотодинамическая терапия больных в пожилом возрасте является высокоэффективным и легкодоступным методом противоопухолевого воздействия. Метод позволяет существенно улучшить качество жизни, в большинстве случаев возможно достижение полной регрессии. В то же время метод имеет перспективы клинического применения в амбулаторных условиях, а также в условиях домов престарелых и даже на дому.

ДВУХВОЛНОВАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ С ОПТИЧЕСКИМ КОНТРОЛЕМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ЛОР-ОРГАНОВ

Д.А. Сапунов^{1,3}, А.Е. Меллер^{1,2,3}, М.А. Шахова^{1,2,3}, А.В. Шахов^{2,3}, М.Ю. Кириллин¹

¹Институт прикладной физики Российской академии наук, г. Нижний Новгород

²Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород

³Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А.Семашко, г. Нижний Новгород
Контактный e-mail: sapunow.nn@gmail.com

Цель: Оценить эффективность двухволновой ФДТ для лечения воспалительных заболеваний ЛОР-органов.

Материалы и методы: В исследование включено 35 пациентов с воспалительной патологией глотки и полости носа. Процедура ФДТ проводилась при стандартной фаринго- и риноскопии с использованием двухволновой установки («Гармония», Россия) и топического фотосенсибилизатора (ФС) хлоридного ряда. Проводилось комбинированное воздействие с использованием длин волн 405 нм и 660 нм, общая доза составляла 75 Дж/см² (25 Дж/см и 50 Дж/см² соответственно). Количество процедур определялось этиопатогенетическими особенностями патологии (от 2 до 5 процедур). Данные осмотра, результаты микробиологического исследования

и динамика жалоб пациента использовались для оценки эффективности лечения. Для неинвазивного анализа реакции слизистой оболочки ЛОР-органов на процедуру ФДТ использовалась оптическая когерентная томография (ОКТ-У1300, ИПФРАН, Н. Новгород, Россия).

Результаты: Пациентами процедура ФДТ переносилась хорошо. Однако некоторые пациенты отмечали дискомфорт при нанесении ФС на слизистую оболочку глотки за счёт глоточного рефлекса, чихание и усиление выработки носового секрета, ощущение сухости в горле непосредственно после воздействия на соответствующие области. Объективно при фаринго- и риноскопии наблюдались различные варианты ответа на фотодинамическое воздействие, отличающиеся по степени выраженности и продолжительности (отек, гиперемия и гиперваскуляризация слизистой оболочки). На ОКТ изображениях визуализировались также разной степени выраженности изменения (разрыхление собственной пластинки, появление гипо- и гиперинтенсивных зон сигнала), соответствовавшие клиническим проявлениям. После проведенного курса ФДТ все пациенты отмечали улучшение самочувствия в разные сроки, ко 2–3 процедуре. В ходе лечения не отмечено побочных эффектов или осложнений. При контрольной рино-, фарингоскопии наблюдалось стихание воспалительных явлений. По результатам контрольных микробиологических исследований патогенной флоры не определялось. По данным контрольного ОКТ-исследования также отмечалась положительная динамика.

Выводы: В результате клинического исследования показана эффективность двухволновой ФДТ для лечения различных патогенетических вариантов воспалительной ЛОР-патологии. ОКТ, детектируя морфофункциональные изменения слизистой оболочки полости носа и глотки, позволяет оптимизировать режим воздействия (количество процедур) и, таким образом, персонифицировать лечение. Для оценки отдаленных результатов лечения хронической патологии требуется дальнейшее наблюдение.

Работа выполнена в рамках гранта РФФИ 17–15–01264.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТА СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМ МЕТАХРОМНЫМ РАКОМ

Крюков Е.В.¹, Артемкин Э.Н.¹, Соколов Д.В.¹,
Соколов А.А.²

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко», Москва, Россия

²ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава РФ (Москва, Россия)

Контактный e-mail: dmitrysokolov2003@yandex.ru

Методика фотодинамической терапии (ФДТ) используется для лечения злокачественных опухолей и включает введение фотосенсибилизатора (ФС) с последующим облучением ткани светом в видимом спектральном диапазоне (400–760 нм). При комбинации тропности ФС к ткани злокачественной опухоли и селективной доставки света создаются условия для обеспечения эффективной противоопухолевой терапии с одновременным ограничением повреждения окружающей нормальной ткани. В основе противоопухолевого воздействия ФДТ лежит прямое повреждающее действие на опухолевые клетки, тромбоз сосудов питающих опухоль и стимуляция воспалительных и иммунных противоопухолевых реакций. Множественные проспективные клинические исследования ФДТ, проводимые в России начиная с 1992 года, показали высокую эффективность излечения раннего рака слизистых внутренних полых органов у функционально неоперабельных больных старческого возраста, а также высокие показатели при паллиативном лечении.

Представляем клиническое наблюдение успешного лечения методом ФДТ пациента 80 лет с первично-множественным метакхронным раком, включающим: диффузную В-крупноклеточную лимфому IV В стадии и кардиоэзофагальный рак Т3N1M1. Решением онкологического консилиума рекомендовано проведение паллиативного курса ФДТ с целью стабилизации опухоли кардио-эзофагеального перехода (КЭП) и профилактики развития стеноза. Больному был проведен курс ФДТ с внутривенным введением препарата Радахлорин (0,5 мг/кг в.т.б.) со световой дозой до 200 Дж/см². При контрольном обследовании через 1 месяц по данным эндоскопического исследования и КТ отмечено уменьшение опухоли КЭП на 30% с полным восстановлением проходимости просвета. Больному продолжается проведение полихимиотерапии.

Таким образом, использование паллиативной фотодинамической терапии у пациентов старческого возраста, отягощенного тяжелой сопутствующей патологией, с местно-распространенным и генерализованным опухолевым процессом позволяет стабилизировать опухолевый процесс без увеличения риска развития осложнений и может быть использовано в программе комбинированного и комплексного лечения.

ОПЫТ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РАН С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ, КОМПЛЕКСИРОВАННЫМ С АМФИФИЛЬНЫМИ ПОЛИМЕРАМИ

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

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

²РУДН, Москва, Россия

Контактный e-mail: dvaendo@mail.ru

Цель: оценить эффективность фотодинамической терапии (ФДТ) с комплексом микрокапсулированных фотодитазин – амфифильный полимер в лечении экспериментальных огнестрельных ран мягких тканей.

Материалы и методы исследования. Для исследований нами были использованы 70 нелинейных крыс. Этапы эксперимента: наносили огнестрельную рану, проводили первичную хирургическую обработку. Следующим этапом тампонируют рану марлевой салфеткой, смоченной раствором фотосенсибилизатора (ФС) 0,5% в растворе димексида 25%.

В других опытных группах ФС был в форме геля. Экспозиция ФС 2 часа. Для ФДТ применяли аппарат «АКТУС-2». Плотность мощности – 1 Вт/см². Плотность энергии – 50 Дж/см². Длина волны – 661±0,03 нм.

Результаты исследований. В контрольной группе на десятые сутки выявлено вялое очищение ран от микрофлоры. В мазках-отпечатках определяли значительное количество свободно лежащих микроорганизмов, нитей фибрина и дегенеративно измененных нейтрофилов (19,8±0,3%), увеличивалось количество нейтрофилов в стадии активного фагоцитоза (69,9±0,7%) по сравнению с предыдущим сроком исследования. Число мононуклеарных элементов (2,4±0,7%) и макрофагов (2,5±0,8%) увеличилось незначительно. Через десять суток после ФДТ с комплексом микрокапсулированный фотодитазин – амфифильный полимер в третьей опытной группе в мазках отпечатках определяли картину активной пролиферации, а также дифференцирование элементов репарации. Отмечали увеличение числа мононуклеарных элементов до 9,4±0,8%, а также общего количества юных и зрелых фибробластов. По сравнению с контрольной группой в раневом экссудате насчитывалось в два раза больше клеточных элементов репарации.

Заключение. Цитологические исследования показали, что ФДТ с комплексом микрокапсулированный фотодитазин – амфифильный полимер экспериментальных огнестрельных ран мягких тканей приводит к быстрому купированию острых воспалительных явлений и расстройств системы микроциркуляции, ограничению развития вторичных некрозов, восстановлению жизнеспособности поврежденных тканей в зоне сотрясения, раннему развитию процессов репарации, выраженной активации макрофагов, стимуляции ангио- и коллагеногенеза, ускорению рубцевания и эпителизации раневого дефекта.

ВЛИЯНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ПРОЦЕССЫ РЕПАРАЦИИ ВЕНОЗНЫХ ЯЗВ

Елисеенко В.И.¹, Дуванский В.А.^{1,2}

¹«ФГБУ ГНЦ ЛМ им. О.К. Скобелкина ФМБА России»,
²РУДН, Москва, Россия

Контактный e-mail: dvaendo@mail.ru

Цель: изучить влияние фотодинамической терапии (ФДТ) на процессы репарации венозных язв.

Материалы и методы: проанализированы результаты лечения 93 пациентов. Применяли ФДТ с фотосенсибилизатором (ФС) «Фотосенс». Язвы облучали красным светом газоразрядной лампы (длина волны – 600–700 нм) АТО-1 при плотности энергии 42 Дж/см². Контрольную группу составили 55 пациентов, которым проводили только традиционное лечение.

Результаты: анализ результатов исследований показал, что при традиционном лечении, средние сроки очищения язвенной поверхности от гнойно-некротических масс составили 7,7±0,5 суток, появление грануляций отмечено на 19,0±0,9 сутки, а заживление (эпителизация на 50%) – на 27,3±1,0 сутки. В группе, где применяли ФДТ, сроки очищения язв сократились в 2 раза, и составили 3,8±0,8 суток, появление грануляций отмечено на 10,7±0,6 сутки, а эпителизация язвенных дефектов на 50% на 20,5±1,2 сутки. По данным морфологических исследований, под воздействием ФДТ течение раневого процесса интенсифицируется, что проявлялось очищением язвенной поверхности от гнойно-некротического экссудата на 3–5 сутки, уменьшением числа колоний бактерий в экссудате, поверхностный слой из гнойно-некротического становится фибринозно-лейкоцитарным, происходит усиление нейтрофильной реакции, уменьшается отек и воспалительные проявления. Количество макрофагов в тканях значительно увеличивается на 10–14 сутки, преобладают макрофаги с активной фагоцитарной функцией, отмечается пролиферация фибробластов, синтез ими гликозаминогликанов и коллагена, фиброгенез коллагеновых волокон, образование и созревание к 14 суткам полноценной грануляционной ткани с вертикальными сосудами. Отмечается преобразование грануляционной ткани в фиброзно – рубцовую к 21 суткам. На краях язвы происходит активная регенерация эпителия.

Выводы: ФДТ стимулирует процессы репарации венозных язв за счет прямого бактерицидного воздействия, индукции фагоцитоза бактерий и продуктов тканевого и клеточного распада нейтрофилами и макрофагами, разрушения дистрофически измененных нейтрофилов, активации пролиферации фибробластов.

КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ ФОТОФИЗИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ, ПАРАМЕТРАМИ СВЯЗЫВАНИЯ И ЦИТОТОКСИЧНОСТЬЮ НОВЫХ АМИНОПРОИЗВОДНЫХ ХЛОРИНА E6

Зорина Т.Е.¹, Кравченко И.Е.¹, Хлудеев И.И.¹,

Коблов И.В.¹, Ермилова Т.И.², Шман Т.В.²,

Березин Д.Б.³, Зорин В.П.¹

¹Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь (zorinate@mail.ru)

²РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

³Ивановский государственный химико-технологический Университет, Иваново, Россия

Цель: Исследовать физико-химические и фотофизические характеристики аминопроизводных хлорина еб (АПХл еб), установить механизмы их взаимодействия с транспортными белками и клетками, оценить возможность использования в качестве фотосенсибилизаторов (ФС) для фотодинамической терапии.

Материалы и методы. Объектом исследования были тетрапиррольные ФС хлоринового ряда с аминогруппами (АПХл еб) : 13(1)-(2-NNN-триметиламиноэтил)амид- диметиловый эфир хлорина еб иодид (АПХл1) и 13(1)-метиламид-17(3)-(2,3-дигидроксиметил-1,4-хиноксалиновый эфир) хлорина еб (АПХл2), синтезированные в Ивановском государственном химико-технологическом Университете (Иваново, Россия), а также хлорина еб (Хл еб) (Frontier Scientific, США).

Результаты. Изменение химической структуры ФС на основе Хл еб посредством введения боковых заместителей, содержащих аминогруппы, не влияет существенно на фотофизические характеристики пигментов в мономерном состоянии, но приводит к изменению их физико-химических свойств. Модификация Хл еб существенно изменяет распределение пигментов между белками сыворотки крови: АПХл еб связываются преимущественно (на 80–90%) с липопротеинами, тогда как Хл еб – с альбуминами. Согласно данным цитофлуориметрии кинетики накопления хлоринов, введенных в суспензию клеток (клетки лейкемической линии K562), существенно различаются. При условии равенства поглощенных доз и концентраций наибольшую активность проявляет АПХл2: его фотоцитотоксичность в 2 раза выше, чем для АПХл1 и более чем в 8 раз выше, чем у Хл еб.

Выводы. Аминопроизводные хлорина еб являются перспективными ФС для целей фотодинамической терапии. Включение в состав молекулы Хл еб боковых заместителей, содержащих аминогруппы, существенно изменяет физико-химические свойства и увеличивает фотосенсибилизирующую активность ФС.

ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕКТРАЛЬНО-ФЛУОРИСЦЕНТНЫХ СВОЙСТВ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ ОБЕЗЬЯН (*ratio hamadryas*)

Ширяев А.А.¹, Булгин Д.В.², Эфендиев К.Т.³,
Рябова А.В.⁴, Руденко Н.С.², Кулик О.Г.²,
Ушаков К.В.^{2,5}, Лощенов В.Б.^{3,4}, Решетов И.В.¹

¹МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва, Россия

²ФГБНУ НИИ медицинской приматологии, г. Сочи, Россия

³НИЯУ МИФИ, г. Москва, Россия

⁴ИОФ им. А.М. Прохорова РАН, г. Москва, Россия

⁵Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского

Контактный e-mail: kanamatus@mail.ru

Цель. Знание характера распространения лазерного излучения в биологической ткани имеет решающее значение для оценки эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) и флуоресцентной диагностики (ФД). Целью исследования являлись спектрально-флуоресцентные свойства печени и желчных протоков обезьян *ratio hamadryas*, так как оптические параметры гепатобилиарной системы обезьян *ratio hamadryas* максимально близко стоят к оптическим параметрам гепатобилиарной системы человека.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись различные сегменты гепатобилиарной системы *ratio hamadryas*: печень и желчные протоки (внутри- и внепеченочные). Для измерения спектров флуоресценции использовалась установка лазерная электронно-спектральная ЛЭСА-01-БИОСПЕК. Флуоресценция возбуждалась источником лазерного излучения с рабочей длиной волны $\lambda = 660$ нм, которая попадает в полосу максимума поглощения фотосенсибилизатора Хлорин Еб. Лазер с длиной волны $\lambda = 660$ нм предполагается использовать для фототерапии.

Для подвода лазерного излучения применялось волокно с цилиндрическим диффузором длиной 10 мм.

Результаты. Получены спектры флуоресценции эндогенных порфиринов печени, внепеченочного и внутрипеченочного протоков *ratio hamadryas* с дренажем и без дренажа на различных расстояниях.

Выводы. Проведена оценка максимальной глубины распространения лазерного излучения в сегментах гепатобилиарной системе *ratio hamadryas* при проведении ФДТ.

ЛАЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГИНГИВИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СВЕТОДИОДНОЙ КАППЫ

Кардакова А.А., Ермольев С.Н., Айвазова Р.А.,
Стурова Т.М.

ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Актуальность исследования: несмотря на клинически доказанную эффективность воздействия

низкоинтенсивного лазерного излучения красного спектра на ткани пародонта, применение данной технологии не всегда представляется возможным из-за объёмных габаритов излучателей, а также длительности проведения лечения вследствие невозможности охвата сразу нескольких зон. С целью упрощения процедуры была разработана светодиодная каппа, охватывающая максимальное количество тканей пародонта верхней и нижней челюсти от зуба 1.8 до 4.8 одновременно, с контактным расположением диодных датчиков непосредственно к поверхности слизистой оболочки пародонта, не требующая специально оборудованного кабинета. Учитывая отсутствие исследований по эффективности лечебного воздействия диодной каппы красного спектра на ткани пародонта, данная тема является актуальной.

Цель исследования: повышение эффективности лечения пациентов с хроническим гингивитом на основе внедрения в комплекс лечебных мероприятий лазерной терапии красным спектром излучения с использованием светодиодной каппы.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности микроциркуляции и оксигенации в тканях пародонта при хроническом гингивите до и после воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения.

2. Оценить эффективность лечения хронического гингивита после лазерной терапии с помощью современных методов функциональной диагностики.

Материалы и методы: материалы данного исследования включают комплексное клиничко-функциональное обследование 20 человек в возрасте от 18 до 25 лет, проведенное на кафедре пародонтологии МГМСУ. Для клинической оценки состояния тканей пародонта была проведена проба Шиллера-Писарева и индекс РМА в модификации Parma. Исследуемые были разделены на две группы. Первую группу составили пациенты с хроническим гингивитом, которым проводилось стандартное комплексное лечение согласно клиническим рекомендациям. Во вторую группу вошли пациенты с хроническим гингивитом, которым проводилось стандартное комплексное лечение с совместным использованием низкоинтенсивного лазерного излучения красного спектра с помощью светодиодной каппы. Всем пациентам до и после лечения проводилась витальная компьютерная капилляроскопия (ВКК), лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) и оптическая тканевая оксиметрия (ОТО).

Результаты исследований: при проведении ВКК (увеличение X 500) установлено, что после лечения у пациентов первой группы количество видимых капилляров возросло на 10%, у пациентов второй группы – на 30%. При этом во 2 группе пациентов отмечалось уменьшение диаметров капилляров на 40% и увеличение линейной скорости на 28%. По данным ЛДФ в 1 группе пациентов отмечалось снижение показателя микроциркуляции (ПМ) на 21,9%, при этом

колеблемость потока эритроцитов (КПЭ) увеличивалась на 9,7%, а коэффициент вариации (Kv) – на 66,3%. В свою очередь нейрогенный тонус (НТ) увеличился на 2,4%, миогенный тонус (МТ) на 6,2% и показатель шунтирования (ПШ) – на 12,3%. При оценке состояния микроциркуляции у пациентов 2 группы отмечалось снижение ПМ на 27%, при этом происходило увеличение КПЭ на 11% и Kv на 118%. В свою очередь НТ снижался на 22%, МТ – на 38%, а ПШ незначительно повышался на 2%. При исследовании оксигенации методом оптической тканевой оксиметрии (ОТО) в 1 группе пациентов отмечалось снижение показателя кислородной сатурация (SO₂) в тканях пародонта на 4,07%. Во 2 группе пациентов отмечалось снижение SO₂ на 14,5%, индекс относительной сатурации кислорода, наоборот, увеличивался на 33,2%, при этом показатель удельного потребления кислорода в тканях увеличивался на 13%.

Выводы: Применение низкоинтенсивного лазерного излучения красного спектра с использованием светодиодной каппы в комплексном лечении хронического гингивита позволило выявить позитивные сдвиги в клиническом состоянии пародонта, а также функции регуляции микроциркуляции. Приведенные выше показатели свидетельствуют об устранении отека тканей пародонта за счет снижения кровенаполнения и активации нейрогенной и миогенной регуляции микроциркуляции на фоне повышения вазомоторной активности сосудов.

РАЗРАБОТКА БАЛОННОГО УСТРОЙСТВА ДЛЯ ФДТ ОПЕРАЦИОННОГО ЛОЖА ГЛИОБЛАСТОМЫ

Е.И. Козликина¹, Д.М. Кустов², В.Б. Лощенов^{1,2}

¹НИЯУ МИФИ, Каширское шоссе, д. 31, 115409 Москва, Россия

²ИОФ РАН, ул. Вавилова, д. 38, 119991, Москва, Россия
Контактный e-mail: kozlikinaelizaveta@gmail.com

Цель: Разработка двухбаллонного устройства для фотодинамической терапии ложа удаленной глиобластомы мозга. Подбор подходящих материалов для баллонов, значений плотности мощности выходящего излучения. Определение концентрации рассеивающего раствора, необходимой для равномерного распределения интенсивности.

Материалы и методы: Установка состояла из двух баллонов: латексного сферической формы, находящегося внутри полиуретанового баллона цилиндрической формы. Каждый баллон имел собственный путь подачи интралипида за счет пропускания одной трубки через другую. Во внутренний баллон проведен цилиндрический диффузор с диаметром 1 мм и длиной 13.8 мм. Использовался источник излучения с длиной волны 635 нм. На боковой поверхности поли-

уретанового баллона отмечены точки, в которых производились измерения интенсивности излучения при концентрациях интралипида 0.1%, 0.3%, 0.5%.

Результаты: Получены распределения интенсивностей рассеянного лазерного излучения, зарегистрированных при прохождении через оба баллона. При выходной мощности диффузора 1 Вт получена плотность мощности излучения баллона 35.6 мВт/см². Данная плотность мощности выходного излучения не превышает безопасного порога для человека. При концентрации интралипида 0.5% достигнута равномерность интенсивности излучения.

Выводы: Оптимальная концентрация интралипида для разработанной конфигурации и для прогнозируемого использования составляет 0.5%.

Разработано новое устройство для проведения ФДТ ложа удаленной опухоли мозга.

ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ ПАРАМЕТРОВ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА МОДЕЛИ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ

Корчагина К.С.¹, Гамаюнов С.В.¹, Южаков В.В.¹, Романко Ю.С.¹, Иванов С.А.¹, Каприн А.Д.¹

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России,
Контактный e-mail: Ksenija-korchagina@rambler.ru

Актуальность. Одним из направлений увеличения эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) может являться разработка и внедрение подходов по определению предиктивных маркеров с целью индивидуализации параметров воздействия. Перспективным представляется использование для этих целей свойств тераностики.

Цель исследования: изучить взаимосвязь параметров флуоресцентной диагностики (флуоресцентной контрастности и фотовыгорания) с эффективностью фотодинамической терапии на модели базальноклеточного рака.

Пациенты и методы исследования. В исследование было включено 464 пациента, которым проводилась диагностика поверхностной флуоресценции с использованием флуоресцентной визуализирующей системы (ФВС). Из них 146 пациентам проводилась лазерная электронная спектроскопия. Через 2 часа после введения Фотодитазина выполнялась оценка накопления фотосенсибилизатора (ФС). Непосредственно после терапевтического лазерного воздействия проводилась повторная флуоресцентная диагностика фотовыгорания препарата в опухоли и

окружающих здоровых тканях. Параметры процедуры ФДТ (концентрация ФС, плотность дозы и плотность мощности) были строго стандартизированы.

Результаты. Полученные результаты свидетельствуют о наличии корреляции параметров флуоресценции, как с непосредственными, так и отдаленными результатами. При этом наилучшим являлось сочетание хорошего накопления ФС с полным его выгоранием в процессе процедуры.

Заключение. Полученные данные в последующем могут быть использованы для разработки подходов по индивидуализации параметров воздействия и улучшению непосредственных и отдаленных результатов фотодинамической терапии.

ЛАЗЕРНАЯ ОБЛИТЕРАЦИЯ КИСТ БЕЙКЕРА ПОД УЛЬТРАЗВУКОВОЙ НАВИГАЦИЕЙ

Крочек И.В., Сергиенко С.В., Шумилин И.И., Анчугова А.Е.

Кафедра Общей и детской хирургии Южно-Уральский государственный медицинский университет г. Челябинск, Россия

Введение.

Киста Бейкера является одной из часто встречающихся патологий и составляет от 3,9% до 12% случаев от всех повреждений и заболеваний коленного сустава среди трудоспособного населения. С возрастом, как среди мужчин, так и среди женщин, число больных увеличивается и в группе старше 50 лет оно достигает 26 %, что становится социальной проблемой. Эти кисты представляют собой объемные высланные синовиальной обочкой образования в подколенной ямке, содержащие жидкость [10]. Заболевание чаще встречается у спортсменов, артистов балета и цирка. Причиной возникновения кист является растяжение сумок подколенной области, расположенных между сухожилиями медиальной головки икроножной и полуперепончатой мышц, сообщающихся через «грыжевые ворота» или «соустья» с полостью коленного сустава [5].

Вопрос о выборе оптимального метода лечения данного заболевания до сих пор не решен. Частота послеоперационных осложнений составляет 3–10% [2,3,4]. Консервативные методики часто приводят к рецидиву заболевания, а оперативные способы широкого распространения не получили из-за технических сложностей и значительного количества осложнений при их выполнении [2]. Развитие артроскопического инструментария и неудовлетворенность итогами оперативного лечения привело к более широкому распространению эндоскопических вмешательств при данной патологии.

Потребность в малоинвазивных и точных методах диагностики кист Бейкера имеет важное клиниче-

ское значение. Рентгенографические исследования позволяют обнаружить только округлую тень мышечной плотности и однородной структуры. Используемые в последние десятилетия компьютерная томография, магнитно-резонансная томография к сожалению, дороги и не во всех клиниках могут быть использованы [3]. Совершенствование ультразвуковой техники и появление аппаратов экспертного класса существенно улучшили диагностические возможности, что позволило использовать данную технологию даже в качестве скринингового метода. По мнению некоторых авторов, степень достоверности сонографической диагностики кист Бейкера достигает 95% [8].

Если с диагностикой заболевания проблема успешно решается, то вопрос о выборе метода лечения до сих пор является дискуссионными [4,7,8]. Все методы условно разделены на консервативные и оперативные. Консервативное лечение подразумевает пункцию кисты, удаление ее содержимого и последующее введение в полость: стероидных гормонов, склерозантов или цитостатиков. Однако, длительно существующие и рецидивные кисты требуют оперативного вмешательства. Показанием к оперативному лечению являются значительные размеры кисты, опасность сдавления сосудисто-нервного пучка, ограничения функции коленного сустава и неэффективность консервативного лечения, однако, частота рецидивов при обоих методах лечения достаточно высока и составляет: при консервативном лечении 58–71%, при оперативном лечении 16,7–63,0% [2].

В последние десятилетия появились публикации об использовании высокоэнергетического лазерного излучения в лечение кист различных локализаций, воспалительных и деструктивных процессов в остеологии и артрологии [8]. Мы с 2012 года применяем высокоэнергетическое лазерное излучение для обработки полости кист Бейкера под ультразвуковой навигацией. Данный метод мы назвали «Лазерная облитерация кист Бейкера»

Цель исследования. Провести сравнительный анализ результатов внутрисуставной лазерной облитерации под ультразвуковой навигацией и традиционного метода лечения кист Бейкера.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 39 пациентов с кистами Бейкера, поступивших в клинику за период 2012–2017г.г. Мужчин было 31 (79,4%), женщин – 8 (20,6%). Средний возраст составил $27,3 \pm 8,3$ лет. Пациенты разделены на 2 репрезентативные группы. У 24 (62%) пациентов основной группы проведена операция УЗИ-контролируемая внутрисуставная лазерная облитерация кисты Бейкера с использованием инфракрасного лазера с длиной волны 0,97 мкм. У 15 (38%) пациентов контрольной группы проведено традиционное радикальное иссечение кисты Бейкера с наложением первичного шва.

Для лечения кист нами использовались отечественные лазерный аппарат ЛСП – «ИРЭ-Полус» с длиной волны 0,97 мкм, максимальной пиковой мощностью излучения до 30 Вт.

Важную роль при реализации данной технологии играет выбор длины волны лазерного излучения. Оптимальными свойствами при осуществлении метода является лазерное излучение с длиной волны 0,97 мкм. Это – основной параметр, влияющий на глубину поглощения лазерного излучения, а значит и характер его воздействия на биоткани. Другим немаловажным условием реализации является температура, при которой происходит денатурация белка внутренней оболочки кисты с последующим слипанием и облитерацией её стенок [9]. Для контроля за температурой жидкого содержимого кисты во время лазерной облитерации в полости кисты Бейкера мы использовали два стерильных термодатчика, введенных в полость кисты. Первый датчик вводился в непосредственной близости от лазерного световода, а второй на расстоянии 1,5–2,0 см. от первого.

Внутрисуставную лазерную облитерацию кисты Бейкера выполняется в два этапа: Первый этап. УЗИ-контролируемая пункция образования. Обработка операционного поля проводилась спиртовым раствором хлоргексидина Трансдьюсер УЗ аппарата обрабатывался раствором 70% спирта. Местная анестезия осуществляется раствором лидокаина 0,5%-2,0мл. После этого ультразвуковой трансдьюсер устанавливали параллельно максимальному длинику кисты и проводили пункцию кисты иглой 24G под УЗИ навигацией. После визуализации кончика иглы в полости кисты, аспирировали её содержимое до спадения стенок. Затем в полость кисты вводили, равный удаленному объему содержимого кисты, раствор лидокаина 2%, экспозиция 3–4 минуты. Дистальный конец торцового световода диаметром 0,4 мкм, вводили в просвет иглы с таким расчетом, чтобы его кончик выходил за пределы кончика иглы на 3–4 мм.

Второй этап. Лазерная облитерация кисты Бейкера. Мы использовали мощность излучения от 3,5 до 5,0 Вт в непрерывном режиме. Используя иглу как проводник для световода, вводили световод до «грыжевых ворот» или «соустья» игла удалялась из полости кисты, а световод подключался к лазерному аппарату.

При включении лазерного излучения на мониторе УЗИ-аппарата начинали визуализироваться мелкие пузырьки газа вокруг торца световода, как при кипении воды (УЗИ-симптом «закипания» в мягких тканях). После появления этого симптома производили тракцию иглы вместе со световодом из полости кисты по круговой, змеевидной траектории для облучения всех стенок кисты со скоростью 1мм/с. Продолжительность лазерного воздействия составляет 2,5–4,0 минут в зависимости от размеров кисты. Контроль процесса осуществлялся в реальном времени и оце-

нивался по образованию гиперэхогенного облачка по УЗИ-картине. Применение такого режима вызывало нагрев не только остатков внутриполостной жидкости, но и видимую дезинтеграцию внутреннего слоя капсулы кисты, что приводит к асептической воспалительной реакции и реакции денатурации белка с последующей ее облитерацией. Окончанием сеанса лечения мы считали образование гиперэхогенной тени, занимающую всю полость кисты, которая контролируется по УЗИ картине. Известно, что при температурах выше 60 °С происходит денатурация белковых структур и некроз тканей [9]. Температура жидкости внутри кисты около первого термодатчика в течение 100 секунд превышала 60 °С, что гарантировало денатурацию белковой выстилки внутренней оболочки кисты Бейкера в области первого термодатчика.

В области же второго датчика температура практически не превышала 40 °С в ходе всего облучения. Контроль температуры в реальном времени позволял хирургу корректировать ход операции: переместить излучающий световод в другую область.

При необходимости можно проводить повторное лазерное воздействие через 3–4 недели. При наличии многокамерной кисты Бейкера, обрабатывается каждая камера аналогичным образом. После лазерного воздействия необходимо эластическое бинтование или наложение давящей повязки для компрессии стенок кисты. Поэтому на область пункции накладывался стерильный пластырь, а поверх него давящая повязка эластическим бинтом. Срок её ношения составлял 10–14 суток. УЗИ контроль проводили через 2, 7 суток, 1 месяц и 6 месяцев после лечения.

При анализе результатов лечения в сравниваемых группах нами установлены существенные различия по ряду критериев. У пациентов основной группы практически отсутствовал болевой синдром, в то время как в группе контроля он составлял $6,8 \pm 1,9$ балла по международной по 10-бальной визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ). Длительность умеренного болевого синдрома в основной группе отмечен в течение $1,5 \pm 0,5$ часа, а в контрольной группе – $42,5 \pm 11,5$ часов. При этом, если пациенты основной группы принимали анальгетики (НПВС), как правило, однократно, то после традиционных операций необходимость в приеме анальгетиков по поводу болевого синдрома сохранялась в течении 2 суток, что связано с меньшей травматизацией тканей у пациентов основной группы.

Длительность стационарного лечения в первой группе составила $2,2 \pm 0,8$ суток, во второй – $9,3 \pm 1,2$ суток ($p \leq 0,05$). Пациенты основной группы могли свободно ходить, сидеть и стоять, чего нельзя было сказать о группе сравнения. Трудоспособность пациентов в основной группе восстанавливалась через $5,7 \pm 1,3$, а в группе контроля – $21,3 \pm 2,6$ суток ($p \leq 0,05$). Из 24 пациентов основной группы осложне-

ния установлены в 4 случаях (16,7%), а группе традиционных операций у 5 больных из 15 (33,3%). После традиционного лечения рецидив заболевания отмечен у 2 пациентов (13,3%). Этим пациентам выполнена повторная операция иссечение кисты, которая закончилась выздоровлением.

В группе больных после УЗИ контролируемой внутриполостной лазерной облитерации кист рецидив заболевания также отмечен у 2 пациентов – 8,3%. Этим больным произведена повторная внутриполостная лазерная облитерация кисты, которая также закончилась выздоровлением.

У некоторых пациентов отмечены осложнения после применения данной технологии (неврит малоберцового нерва, тромбоз глубокой большеберцовой вены, нагноение раны, кровотечение и послеоперационный артрит. Всего 16,7%), но в группе сравнения этих осложнения отмечены в 33,3%. Эти осложнения были получены в начальный период освоения метода и в последующие годы не повторялись. Все осложнения закончились выздоровлением пациентов.

Немаловажным является критерий удовлетворенности пациентов результатами проведенного лечения. В основной группе этот показатель отмечен у 20 из 24 человек (83,3%), а в группе сравнения – у 10 из 15 (66,6%).

Вывод. Минимальное количество рецидивов заболевания после УЗИ контролируемой внутриполостной лазерной облитерации кист Бейкера, простота и малотравматичность манипуляции, низкий уровень осложнений и рецидивов в сочетании с высокой удовлетворенностью пациентов результатами лечения выгодно отличает эту технологию от традиционных операций, что позволяет рекомендовать данный метод к широкому применению.

МЕЗО-ТЕТРА-ПИРИДИЛХЛОРИНЫ И БАКТЕРИОХЛОРИНЫ: ОСОБЕННОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ И ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Любимцев А.В., Койфман О.И.

Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, Россия

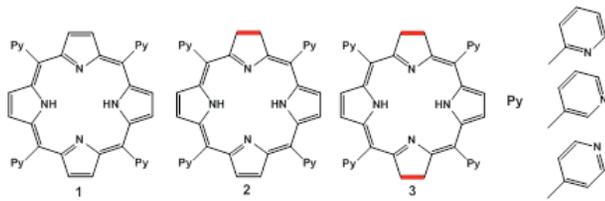
Контактный e-mail: alexlyubimtsev@mail.ru

Синтетические тетрапиррольные гетероциклические соединения на основе порфиринов и фталоцианинов, наряду с представителями их природных аналогов, являются объектами интенсивных научных исследований, особенно в областях медицины, сенсорики и экологии.

Целый ряд природных и синтетических порфиринов и фталоцианинов применяется в настоящее время в качестве активных компонентов лекарственных

ных препаратов для лечения онкологических заболеваний.

Цель настоящей работы явился поиск доступных методов получения новых фотосенсибилизаторов



на основе мезо-тетрапиридилхлоринов (2) и бактериохлоринов (3), разработка эффективных способов их выделения, исследование физико-химических и фотофизических свойств индивидуальных соединений и их композиций для выявления перспективных материалов для фотодинамической терапии (ФДТ) и фотодиагностики.

На основе проведенного экспериментального мониторинга процесса восстановления реперных порфиринов 1 нами определены оптимальные условия проведения реакции, ориентированные на получение желаемых продуктов реакции 2 или 3. Предложены эффективные методы разделения смесей хлорина и бактериохлорина. Все полученные новые соединения полностью охарактеризованы с применением современных методов: электронная, ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия (EI, MALDI TOF, ESI), HPLC. На основе мезо-тетрапиридилхлоринов 2 и бактериохлоринов 3 получены водорастворимые кватернизированные N-метильные производные, предложенные в качестве потенциальных фотосенсибилизаторов для ФДТ и исследования их биологической активности.

Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках госзадания № 4.1929.2017/4.6.

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

Мяснянкин М.Ю.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрав РФ, Санкт-Петербург, Россия
Контактный e-mail: oncologmisha@gmail.com

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

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

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

Выводы. 1. Применение неоФДТ с последующим хирургическим лечением у больных меланомой кожи улучшает 5-летний прогноз заболевания. 2. НеоФДТ способствует активации иммунной системы. 3. Фотодинамическое действие радахлорина обусловлено разрушением сосудистого русла, быстрым ингибированием пролиферативной активности и девитализацией опухолевых клеток, локальной иммуномодуляцией.

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ПО СПЕКТРАЛЬНЫМ ХАРАКТЕРИСТИКАМ И ВРЕМЕНИ ЖИЗНИ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА

Маклыгина Ю.С.¹, Романишкин И.Д.¹, Скобельцин А. С.², Рябова А.В.^{1,2}, Савельева Т.А.^{1,2}, Лощенов В.Б.^{1,2}

¹Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН,
²Национальный Исследовательский Ядерный Университет «МИФИ»,
Контактный e-mail: us.samsonova@physics.msu.ru

Цель. Оптико-спектральный анализ клеточных линий микроглии и клеточного состава глиальных опухолей с использованием флуоресцентной спектроскопии и спектроскопии времени жизни флуоресценции с целью выделения спектроскопических маркеров различных фенотипов иммунокомпетентных клеток из микроокружения глиом.

Материалы и методы. Для анализа клеточного состава опухолевой ткани был использован лазерный сканирующий микроскоп с приставкой FLIM для осуществления анализа как спектральных характеристик, так и времен жизни флуоресценции фотосенсибилизаторов (Zeiss LSM 710 + FLIM).

Результаты. Был проведен оптико-спектральный анализ клеточных линий микроглии и клеточного состава глиальных опухолей с использованием флуоресцентной спектроскопии и спектроскопии времени жизни флуоресценции, в результате чего обнаружены значимые различия исследуемых образцов по спектральным характеристикам. Проведены исследования накопления и выведения исследуемых фотосенсибилизаторов (5-АЛК индуцированного протопорфирина IX и метиленового синего) и получены результаты, позволяющие сделать предварительный вывод о возможности дифференцированного воздействия на клетки опухоли и иммунокомпетентные клетки за счет различий в накоплении в них исследуемых фотосенсибилизаторов. Также были проведены исследования фотодинамического воздействия на опухоль-ассоциированные и провоспалительные макрофаги и микроглию имплантированных опухолей лабораторных животных.

Выводы. Показана возможность дифференцирования клеточного состава опухоли за счет различий в накоплении исследуемых фотосенсибилизаторов в клетках различного генеза путем анализа спектральных характеристик с временным разрешением.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №18–29–01062.

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ ПРИРОДНЫХ ХЛОРИНОВ С ВНЕШНИМИ ХЕЛАТООБРАЗУЮЩИМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ

**А.Ф. Миронов, А.С. Смирнов, М.К. Федотова,
М.А. Грин**

Контактный e-mail: mironov@mitht.ru

Успешное развитие фотодинамической терапии тесно связано с созданием новых эффективных фотосенсибилизаторов, которые могут быть использованы как для предварительной диагностики, так и для последующего удаления злокачественных новообразований. Одним из перспективных направлений

создания подобных тераностиков является синтез конъюгатов, хорошо зарекомендовавших себя природных хлоринов с внешними дополнительными фрагментами, способными прочно включать ионы различных металлов, в том числе редкоземельные элементы с большим ионным радиусом. Это открывает путь для использования, наряду с традиционной флуоресцентной диагностикой, других высокоэффективных методов обнаружения и визуализации крупных и глубоко залегающих опухолей (МРТ, ПЭТ и др.). Перспективными хелатообразующими заместителями для этих целей являются азотсодержащие циклические соединения циклен и циклам. Нами осуществлен синтез конъюгатов производных хлорофилла а и бактериохлорофилла а с подобными тетраазамакроциклами и показана возможность включения в последние ионов гадолиния, перспективного элемента для МРТ. Получен также ряд гомо- и гетерометаллокомплексов с ионами палладия, меди и других металлов для флуоресцентной диагностики и ПЭТ. Изучены физико-химические и спектральные свойства полученных соединений.

Литература

- М.А. Грин, С.С. Brusov, Е.У. Shchepelina, P.V. Ponomarev, M.K. Khrenova, A.S. Smirnov, V.S. Lebedeva, A.F. Mironov. Conjugates of natural chlorines with cyclen as chelators of transition metals. *Mendeleev Commun.*, 2017, 27(4), 338–340.
- А.С. Смирнов, М.А. Грин, А.Ф. Миронов. Синтез и свойства Cu- и Pd-комплексов конъюгатов циклена с феофорбидом и бактериофеофорбидом. *Тонкие химические технологии*, 2019, в печати.

Работа поддержана грантом РФФИ №18–03–00961.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФОТОИНДУЦИРОВАННЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СВОЙСТВ НОВЫХ ПОРФИРАЗИНОВ С АННЕЛИРОВАННЫМИ 1,4-ДИАЗЕПИНОВЫМИ ГЕТЕРОЦИКЛАМИ

**Мищенко Д.В.^{1,2}, Бармин Р.А.^{1,3}, Балакина А.А.^{1,2},
Бондаренко С.Д.^{1,3}, Климанова Е.Н.¹,
Сашенкова Т.Е.¹, Аллаярова У.Ю.¹, Тараканов П.А.^{1,4}**

¹Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка, Россия

²Научно-образовательный центр Московского государственного областного университета в Черноголовке, Мытищи, Россия

³Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

⁴Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка, Россия

Контактный e-mail: mdv@icp.ac.ru

Цель . В настоящее время актуальным является вопрос оптимизации метода ФДТ злокачественных

новообразований, что требует разработки новых фотосенсибилизаторов (ФС), способных эффективно генерировать активные формы кислорода при воздействии излучения в красной области спектра. В связи с этим, целью работы стало изучение противоопухолевой активности *in vitro* и *in vivo* новых порфиразинов с аннелированными 1,4-дiazепиновыми гетероциклами (ПАДГ).

Материалы и методы. Исследования проводили с использованием лазерной установки АЛХТ-ЭЛОМЕД. Способность к фотоиндуцированию перекисного окисления липидов (ПОЛ) определялась по ТБК-тесту, квантовый выход синглетного кислорода – с использованием метода сравнения. Исследования *in vivo* проводили на мышах-гибридах BDF1 в условиях стандартного вивария.

Результаты. Для всех ПАДГ разработаны методы получения водорастворимых фармакоформ на основе фосфотидилхолиновых липосом и на основе неионогенных ПАВ.

Показано, что в отличие от фталоцианина diaзепинопорфиразинов АЗВ типа обладают высоким квантовым выходом синглетного кислорода. Фотоактивность исследуемых ФС в липосомальных формах аналогична стандартным условиям (раствор в ДМСО). Влияние ПАДГ на процесс ПОЛ гомогената мозга мышей позволило выявить значительный вклад в фототоксичность исследуемых ФС структуры лиганда. В экспериментах *in vivo* установлено, что изучаемые ФС можно отнести к классу малотоксичных соединений.

Выводы. Вышеизложенное позволяет рекомендовать ПАДГ их как перспективную основу для создания синтетических ФС для ФДТ злокачественных опухолей.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант №17-73-10413) и в рамках госзадания по тематической карте № 0089-2019-0014.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕЛЯ КОСМЕТИЧЕСКОГО «ФОТОДИТАГЕЛЬ» ПРИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ВЗРОСЛЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ, АКНЕ, РОЗАЦЕА И АКТИНИЧЕСКОГО КЕРАТОЗА

Раджабова М.М., Малова Т.И.

ООО «МК-КЛИНИКА», г. Мытищи, Московская область
ООО «БЕТА-ГРАНД», г. Москва
Контактный e-mail: mk-klinika@yandex.ru, fotoditazin@mail.ru

Цель. Оценка эффективности применения геля косметического «Фотодитагель» для фотодинамической терапии возрастных изменений кожи, акне, розацеа и актинического кератоза.

Материалы и методы. На базе ООО «МК-Клиника» была проведена ФДТ с использованием геля косметического «Фотодитагель» 13 пациентам с различными косметологическими проблемами кожи лица и шеи. Основную группу составили пациенты с возрастными изменениями кожи лица. Также были пациенты с акне различной степени тяжести, розацеа различных форм и актиническим кератозом на коже лица, шеи и декольте. Части пациентов фотодинамическая терапия проводилась с использованием лазерного аппарата, другой части пациентов с применением светодиодного оборудования. Оба аппарата генерируют излучение 662 нм. Для каждого пациента протокол процедур, а также их кратность и количество разрабатывались индивидуально.

Результаты. У всех пациентов с различными косметологическими проблемами кожи лица и шеи, получивших фотодинамическую терапию с применением геля косметического «Фотодитагель» были получены удовлетворительные результаты. Результаты ФДТ оценивались как сразу после курса процедур, так и по истечении различного времени (от 2 мес. и до 1,5 года). За все время использования геля косметического «Фотодитагель» при ФДТ у данных пациентов не наблюдалось ни одного случая развития аллергических реакций и других нежелательных побочных эффектов.

Выводы. Применение геля косметического «Фотодитагель» в косметологии для фотодинамической терапии возрастных изменений кожи, акне, розацеа и актинического кератоза имеет высокую эффективность.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ НОВОГО ПРЕПАРАТА ИЗ КЛАССА БАКТЕРИОХЛОРИНОВ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Ржевский Д.И.¹, Иванов А.В.^{2,3}, Родионов И.В., Дьяченко И.А.¹, Мурашев А.Н.¹

¹Лаборатория биологических испытаний ФИБХ РАН, Пущино;

²НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва;

³ГНЦ лазерной медицины им. О.К. Скобелкина ФМБА России, Москва

Контактный e-mail: rjevski@bibch.ru

Цель. Одним из направлений повышения эффективности фотодинамической терапии является создание новых препаратов на основе бактериохлоринов. Бактериохлорины обладают преимуществом перед препаратами хлоринового ряда, поскольку имеют полосу поглощения в области 760–762 нм, совпадающую с полосой поглощения эндогенного молекулярного кислорода, что позволяет совместить в одной

лечебной процедуре фотодинамическую и светокислородную терапию. Нами проведено изучение эффективности и общетоксического действия препарата «Интрахлорин», представляющего собой смесь 75–85% бактериохлорина и 15–25% хлорина.

Материалы и методы. Исследование эффективности проведено на мышах Balb/c с подкожно привитой опухолью карциномы кишечника C26. Для получения первичного опухолевого узла вводили 500 000 клеток на животное в объеме 0,2 мл подкожно на бедро. Фотодинамическое воздействие проводили на 10–12-й день после перевивки, при достижении опухоли размеров 5–7 мм. Использовали лазер с длиной волны 762 нм, облучение наружное 0,8 Вт в течение 5 мин (300 Дж/см²), однократное введение препарата внутривенно в дозе 5 мг/кг.

Исследование общей токсичности проведено на крысах Wistar. Исследуемый препарат вводился внутривенно и подкожно, однократно, ежедневно или еженедельно.

Результаты. При изучении эффективности достигнута 70%-я эффективность излечения животных без рецидивов на протяжении полугода. При исследовании общетоксического действия установлено, что доза 10 мг/кг является безопасной при ежедневном введении в течение 7 дней как внутривенно, так и подкожно. Дозы выше 20 мг/кг при многократном внутривенном введении и выше 50 мг/кг при многократном подкожном введении вызывали токсические эффекты.

Выводы. Исследуемый новый лекарственный препарат для фотодинамической терапии опухолей является эффективным и перспективным для применения в клинической практике после проведения полного цикла доклинических исследований.

ЛАЗЕРНАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ

**Крочек И.В., Сергийко С.В., Ибатуллин Р.Д.,
Привалов В.А., Гюлов Х.Я.**

Кафедра Общей хирургии и детской хирургии Южно-Уральского Государственного медицинского университета, г. Челябинск, Россия

Актуальность. Базальноклеточный рак кожи составляет 70–90% от всех злокачественных поражений кожи и занимает 2-е место в общей структуре онкологической заболеваемости в России. Среди пациентов, обратившихся к онкологу более чем в 93% преобладают пациенты I-II стадии заболевания. При этом отсутствие отдаленных метастазов позволяет отнести данную форму рака к местно-деструктирующим опухолям [6,7]. Метод основан на способности определенных химических веществ (фотосенсибилизаторов) накапливаться в опухолевой

ткани и под воздействием кванта света определенной длины волны вызывать фотохимические реакции, приводящие к гибели раковых клеток [1,5,10]. При этом, молекула фотосенсибилизатора, поглотив квант света, переходит взаимодействие непосредственно с молекулами биологического субстрата, что в конечном итоге приводит к образованию свободных радикалов. Во втором типе происходит взаимодействие возбужденного фотосенсибилизатора с молекулой кислорода с образованием синглетного кислорода, который является цитотоксическим для живых клеток, благодаря своему свойству сильного окислителя биомолекул.

ФДТ выгодно отличается от традиционных методов лечения злокачественных опухолей (хирургической операции, химио- и лучевой терапии) своей высокой избирательностью воздействия. Поражаются только те ткани, которые накопили фотосенсибилизатор в большом количестве. При этом отсутствуют тяжелые местные и системные осложнения. Метод безвреден, что создает возможность повторения лечебного сеанса. Возникновение рецидивов сводится к минимуму, а косметический дефект после операции весьма незначителен [2,3,4,9]. Необходимость изучения данной проблемы вытекает из значительного роста частоты первично-множественных локализаций БКРК, характеризующегося выраженной склонностью к рецидивам, а также преимущественной локализации этой опухоли в области головы и шеи [8].

Цель работы. Изучить эффективность фотодинамической терапии рака кожи различных локализаций и провести сравнительный анализ с традиционным хирургическим методом лечения.

Материал и методы. В клинике Общей и детской хирургии ЮУГМУ проведен ретроспективный анализ результатов лечения 301 пациента с БКРК, поступивших в клинику за период с 2002 по 2018г. Все больные были распределены на две. В основную группу определены 219 пациентов при лечении которых применялся метод фотодинамической терапии с Радахлорином и Фотолоном. В основной группе больных установлены следующие стадии заболевания: T1N0M0- 79, T2N0M0 – 92, T3N0M0 – 28, T4N0M0 – 20 пациентов. Группу сравнения составили 82 пациента, которым проведено традиционное широкое иссечение опухоли кожи. По стадиям заболевания пациенты распределились следующим образом: T1N0M0- 24, T2N0M0 – 32, T3N0M0 – 17, T4N0M0 – 9. Средний возраст составил 64,3±12,9, а в группе 63,4±13,8 лет. Группы больных были репрезентативны и различались только по способу операции. У всех пациентов производилась дерматоскопия и пункционная биопсия.

В качестве источника излучения использовался российский диодный лазер «МИЛОН 662 СП». Нами применялось дистантное поверхностное облучение

с открытым торцом световода. Обезболивание при данном виде облучения не требовалось.

Эффективность фотодинамической терапии БКРК оценивали по данным визуального контроля во время и после окончания сеанса, через 3 суток, 2 недели, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев, а затем ежегодно. Встретились следующие клинические формы заболевания (таб.1).

Таблица 1
Частота встречаемости клинических форм базалиом

Типы клинических форм	Основная группа n=219 абс./%	Группа сравнения n=82 абс./%
Узелково-язвенная базалиома	110/50,2%	35/42,6%
Язвенная форма	16/7,3%	7/8,55
Поверхностная форма	37/16,8%	15/18,3%
Рубцово-атрофическая форма	12/5,5%	6/7,3%
Бородавчатая форма базалиомы	29/13,2%	11/13,4%
Пигментная форма	15/6,8%	8/9,7%
Всего	219/100%	82/100%

Хирургический метод лечения. Основным преимуществом этого метода является возможность последующего морфологического исследования всех удаленных тканей. Величина отступа от края базалиомы при небольших узловых и пигментных базалиомах (до 2,0 см) обычно составляет 0,5 см, что обеспечивает отсутствие рецидивов в течение ближайших 5 лет. При иссечении опухоли крупнее 2,0 см отступаем от краев опухоли 1,0–1,5 см.

В клинике Общей и детской хирургии ЮУГМУ на базе МАУЗ ГКБ №1 метод фотодинамической терапии базалиом применяется с 2002 г. [2,3].

Немаловажной особенностью является то, что при ФДТ в одной процедуре можно сочетать диагностику (флуоресцентное свойство сенсibilизаторов) и лечебное воздействие – фотодинамическую терапию. После введения фотосенсibilизатора обычным глазом в области базалиомы не видно никаких изменений. Но при освещении опухоли лазерным излучением с длиной волны 662 нм возникает яркое свечение, что говорит о наличии атипических клеток.

Для ликвидации опухоли у большинства больных достаточно одного сеанса фотодинамической терапии, которую можно проводить в амбулаторных условиях. Процедура проводится амбулаторно и не требует от врача особой подготовки.

Фотосенсibilизаторы вводились внутривенно и капельно в течение 30 минут (разведение 1,0–1,5 мг/кг в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия непосредственно перед введением). Облучение опухолей диодным лазером <<ML662-SP>> с длиной волны 662

нм через 2 часа после введения препарата. Периодически появляющееся во время ФДТ чувство жжения или дискомфорта, купировались при увеличении расстояния от торца световода до опухоли.

О развитии фотодинамической реакции судили по развитию отека, гиперемия в зоне облучения и нарушению кровообращения с некрозом опухоли. Окончательные результаты ФДТ оценивались как полная регрессия опухоли, частичная регрессия (уменьшенные опухоли на 50%) и отсутствие эффекта (уменьшенные опухоли менее чем на 25%).

Методы статистической обработки. Статистическая обработка данных производилась на персональном компьютере «Intel Pentium-6» с использованием статистической программы STATISTIKA 5.0. Достоверность различий оценивали при помощи параметрического t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования. Введение фотосенсibilизаторов Радахлорина и Фотолон и сам процесс ФДТ не вызывало никаких побочных явлений. После измерения площади поражения кожи, расчета дозы, мощности и времени облучения производили облучение опухоли. Торцевой световод устанавливали на таком расстоянии от поверхности опухоли, чтобы световое пятно захватывало всю опухоль и часть окружающей неизменной кожи до 5 мм. В зависимости от размеров опухоли использовали лазерное излучение с плотностью энергии 250–350 Дж/см².

В основной группе больных фотодинамическая реакция начиналась сразу после окончания сеанса облучения и проявлялась незначительным локальным покалыванием и зудом в зоне лазерного воздействия, не требующими введения анальгетиков. Нами отмечена бледность самой опухоли и появление венчика покраснения вокруг неё. Через 30–60 минут после ФДТ появлялся отек, который нарастал и достигал максимального значения к концу первых суток, но к 4–5 суткам он полностью купировался.

После сеанса ФДТ на поверхности облученной опухоли появлялись участки темного цвета, которые сливались, приобретали фиолетовый или черный цвет, что расценивалось нами как геморрагический некроз. В дальнейшем в облученной зоне опухоли развивался сухой некроз с выраженной демаркационной линией между окружающей кожей и тканью опухоли. К 6–7 суткам мягкие ткани вокруг облученной опухоли восстанавливали свой первоначальный вид, а опухоль представляла собой плотный струп черного цвета. Через 2–3 недели (15,4±6,1) происходило отторжение струпа и постепенная эпителизация раны с хорошим эстетическим эффектом.

При традиционном иссечении базально-клеточного рака кожи не всегда удается добиться аналогичного результата.

При ретроспективном анализе результатов лечения базально-клеточного рака кожи у пациентов

нами установлено, что нет достоверных различий в длительности операций в сравниваемых группах – $21,3 \pm 7,3$ и $29,4 \pm 7,6$ минут соответственно. Заживление послеоперационных ран после хирургического лечения происходило значительно быстрее – $12,2 \pm 2,2$ и $21,4 \pm 7,2$ суток соответственно. Но после ФДТ, выполняемой в амбулаторных условиях, не было необходимости в обезболивании, в то время как после хирургического лечения была необходимость в применении анальгетиков и пациенты определенное время находились на стационарном лечении ($5,1 \pm 3,1$ дня). Послеоперационный отек и покраснение после ФДТ были менее продолжительными, чем после хирургического иссечения ($2,8 \pm 1,2$ и $5,7 \pm 1,6$ суток).

При ФДТ базалиом не отмечен о осложнений, в то время как после хирургического метода отмечено 4 нагноения послеоперационных ран (4,8%).

Полная регрессия опухолевого роста после ФДТ достигнута у 182 из 219 пациентов (83,1%). Частичная регрессия установлена у 26 больных (11,9%), что потребовало повторного сеанса фотодинамической терапии.

У 13 больных отмечено отсутствие эффекта (5,9%) и они были оперированы традиционным способом.

Таблица 2
Результаты лечения пациентов с базально-клеточным раком кожи

Критерии	Основная группа n=219	Группа сравнения n=82
Вид анестезии	Без анестезии	в/в, лидокаин, бупивакаин
Длительность операции (мин).	$21,3 \pm 7,3$	$29,4 \pm 7,6$
Продолж. отека (сутки)	$2,8 \pm 1,2^*$	$5,7 \pm 1,6$
Продолжительность гиперемии (сутки)	$1,0 \pm 0,4^*$	$3,4 \pm 1,6$
Боль по ВАШ (баллы)	0*	$2,11 \pm 1,1$
Отторжение сухого некроза/снятие швов (сутки)	$15,4 \pm 6,1^*$	$6,5 \pm 2,4^*$
Длительность госпитализации (сутки)	Амбулаторно*	$5,1 \pm 3,1$
Полная эпителизация (сутки)	$21,4 \pm 7,2$	$12,2 \pm 2,2^*$
Осложнения (нагноение)	-	4/4,8%
Эстетический эффект и удовлетворенность пациентов	201/92%	70/85,4%
Полная регрессия опухоли абс/%	182/93,2%	72/87,8%
Частичная регрессия опухоли	26/11,9%	-
Отсутствие эффекта/ рецидив	13/5,9%	10/12,2%

Примечание: * достоверность различий между группами $p \leq 0,05$

После хирургического иссечения базалиом отсутствие рецидива установлено у 72 пациентов (87,8%), а 10 больных в сроки от 3 до 14 месяцев выявлен рецидив заболевания – 12,2%. Результаты лечения представлены в таб.2).

Выводы. Высокая эффективность, органосохраняющий и щадящий характер лечения, отсутствие местных и общих осложнений, хорошая переносимость и возможность проведения процедуры в амбулаторных условиях позволяет рекомендовать фотодинамическую терапию к широкому применению в лечении базальноклеточного рака кожи.

НИЗКОСИММЕТРИЧНЫЕ 1,4-ДИАЗЕПИНОПОРФИРАЗИНЫ АЗВ ТИПА – ПЕРСПЕКТИВНАЯ ПЛАТФОРМА ДЛЯ СОЗДАНИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ

Тараканов П.А.¹, Симаков А.О.¹, Козлов А.В.², Горячев Н.С.^{2,3}, Мищенко Д.В.^{2,4}, Балакина А.А.^{2,4}, Бондаренко С.Д.^{2,3}, Сергеева И.А.³, Федорова К.В.³, Крот А.Р.³, Тараканова Е.Н.¹, Пушкарев В.Е.¹

¹Институт физиологически активных веществ РАН,

²Институт проблем химической физики,

³Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,

⁴Научно-образовательный центр московский государственный университет

Актуальность. Одним из перспективных методов органосохраняющего лечения ЗНО полостных органов и в местах недоступных для хирургического вмешательства (голова, шея) является фотодинамическая терапия (ФДТ). Основными преимуществами ФДТ перед общепринятыми методами лечения злокачественных опухолей являются избирательность поражения (в области накопления ФС и воздействия лазерного излучения), сочетание в одной процедуре диагностики и терапии, отсутствие риска хирургического вмешательства и тяжелых системных осложнений, допустимость многократного повторения, низкая стоимость лечения. Несмотря на серьезные ограничения метода ФДТ ввиду слабого проникновения лазерного излучения (700–1100 нм) в биологические ткани (на глубину до 1.5 см), отмеченные выше преимущества данного метода заставляют ученых вести активный поиск способов решения этой проблемы.

Целью данной работы является разработка методов получения и *in vitro* исследования физиологически активных веществ на основе порфиразинов с аннелированными 1,4-дiazепиновыми гетероциклами с целью реализации их потенциала в создании

препаратов для диагностики и терапии онкологических заболеваний.

Методы. Для получения порфиразинов, содержащих гетероциклические фрагменты с гидрофильными заместителями, использованы разработанные нами методики, в том числе метод селективного синтеза 1,4-дiazепинопорфиразинов АЗВ типа, позволяющий повысить выход АЗВ соединения с 6% до 40%. Полученные соединения полностью охарактеризованы с привлечением современных физико-химических методов анализа – спектроскопии ИК, ЯМР (с привлечением одномерных и двумерных методик COSY 1H–1H, HSQC 13C–1H, NOESY 1H–1H, DOSY и др.); масс-спектрометрии MALDI-TOF; элементного анализа. Фотохимические свойства как самих 1,4-дiazепинопорфиразинов, так и их наноструктурированных фармакоформ исследовались с помощью коммерчески доступных инфракрасных полупроводниковых лазеров и химических ловушек активных форм кислорода (АФК). Исследование формирования на основе полученных макрогетероциклов частиц наноразмерного уровня в растворе проводился, с помощью метода динамического рассеяния света (ДРС).

Результаты. Впервые синтезированы и охарактеризованы 1,4-дiazепинопорфиразины низкосимметричного строения (АЗВ-типа), содержащие гидрофильные заместители в частности карбоксильную группу необходимую для возможности дальнейшего создания конъюгатов полученных порфиразинов с векторными молекулами обеспечивающими адресную доставку в патогенные клетки. Разработана методика получения 1,4-дiazепинопорфиразинов низкосимметричного строения (АЗВ-типа) с аннелированными сопряженными циклами, что приводит к значительному расширению пи сопряженной цепи в порфиразине и интенсивному поглощению в ближнем ИК диапазоне 750–800 нм. Изучение физико-химических и фотохимических свойств полученных соединений показало перспективность их применения в качестве фотосенсибилизаторов для ФДТ.

Заключение. Таким образом, на основании проведенных исследований можно заключить, что производные 1,4-дiazепинопорфиразина и их металлокомплексы низкосимметричного строения (АЗВ типа), имеющие гидрофильные, содержащие карбоксильную группу заместители при 5,7 положениях 1,4-дiazепинового цикла в сочетании с аннелированными пи-расширенным циклами являются перспективной молекулярной платформой для создания фотодинамического препарата в концепции таранностики.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НИЗКОДОЗНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА В ПОЛОСТИ РТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Е.А. Дурново¹, М.А. Шахова¹, К.Н. Конторщикова¹, А.Г. Соловьева¹, В.А.Тараканова¹, Д.А. Куракина², А.В. Хиллов², М.Ю. Кириллин²

¹ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, Нижний Новгород, РФ

²ФГБНУ «ФИЦ ИПФ РАН» Министерства науки и высшего образования России, Нижний Новгород

Контактный e-mail: Vall.1993@list.ru

Цель исследования: оценить влияние фотодинамической терапии на состояние окислительного стресса при раневом процессе в полости рта.

Материалы и методы. Исследование выполнено на лабораторных животных (аутбредные особи крыс стока линии Wistar, n=18). Формировались дефекты на слизистой оболочке щеки диаметром 5 мм, затем локально наносился фотосенсибилизатор хлоринового ряда «Ревиксан» (ООО «Ревиксан», Россия) и выполнялось однократное лазерное воздействие на длине волны 405 нм в дозах 10 Дж/см², 20 Дж/см² и 50 Дж/см² (двухволновая установка «Гармония», Россия). Раны заживали вторичным натяжением. На 3-и сутки после воздействия оценивалось состояние окислительного стресса на основании данных мониторинга интенсивности свободнорадикальных процессов и стабильности защитного антиоксидантного потенциала, продуктов липопероксидации клеточных мембран и степени окислительной модификации белков. С целью выявления системного влияния изучаемых режимов ФДТ проведен сравнительный анализ этих критериев с аналогичными в крови животных.

Результаты. В экспериментальной группе по сравнению с группой контроля (заживление без применения ФДТ, n=6) зарегистрировано:

1) при дозе светового воздействия 10 Дж/см² интенсификация процессов липопероксидации, а именно повышение малонового диальдегида (МДА), триеновых конъюгатов (ТК) и оснований Шиффа (ОШ). Однако на этом же фоне зафиксировано повышение активности фермента антиоксидантной системы защиты (АОСЗ) организма (супероксиддисмутазы (СОД)).

2) при дозе светового воздействия 20 Дж/см² снижение уровня СОД и глутатионредуктазы, повышение общей антиоксидантной активности субстрата;

3) при дозе светового воздействия 50 Дж/см² повышение только промежуточных продуктов перикисного окисления липидов (ПОЛ) – диеновых и триеновых конъюгатов, и, наоборот, снижение уровня МДА и ОШ. Зафиксировано повышение активности СОД.

Системные показатели ПОЛ и АОСЗ организма в крови животных экспериментальной группы изменялись в пределах показателей группы контроля.

Выводы. Таким образом, получены различные эффекты фотодинамической терапии на состояние раневого процесса в полости рта в зависимости от дозы светового воздействия 10 Дж/см², 20 Дж/см² и 50 Дж/см² без угнетения АОСЗ. Системного эффекта не зарегистрировано, что говорит об отсутствии дисбаланса процессов ПОЛ и АОСЗ. Положительная динамика изучаемых процессов отмечена при дозе 50 Дж/см².

Это показывает необходимость проведения расширенного экспериментально-клинического исследования с целью получения статистически значимых выводов.

АНТИМИКРОБНАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ КАК ЭТАП КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНЫХ РАН

Сагдиев Р.Д., Гильфанов А.Р., Карамаликов С.А., Сорокин В. Н.

ГАУЗ Республиканский онкологический диспансер МЗ РТ, Казань

Контактный e-mail: sagdiev.rinat@yandex.ru

Актуальность. Альтернативной антибиотикотерапии и перспективным подходом в комплексной терапии гнойной инфекции является антимикробная фотодинамическая терапия, поскольку фотосенсибилизатор способен избирательно накапливаться в микробных клетках и поврежденных тканях.

Цель исследования. Улучшить результаты хирургического лечения гнойных заболеваний.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с гнойными ранами. В основной группе (67 человек) – комплексное лечение с применением активной хирургической тактики в сочетании с антимикробной фотодинамической терапией. Группа сравнения (n=155) – традиционными средствами (антибиотики широкого спектра действия, водорастворимые мази, растворы антисептиков и т. п.). Средний возраст больных составил 53,2±5,7 года. Группа сравнения сопоставима с основной по возрасту, полу, площади раневых дефектов и сопутствующим заболеваниям.

Фотосенсибилизатор применялся «Радахлорин» в виде геля-пенетратора. Экспозиция фотосенсибилизатора на ране составляла 2 часа. После этого проводилось лазерное облучение раны аппаратом «Лакта-Милон» модель Touch screen 662–2\675–2,5. Для увеличения светового пятна без потери мощности применялось устройство для фотодинамической терапии (патент на полезную модель № 181756 от 26 июля 2018 г.)

Результаты. В основной группе и группе сравнения минимальные показатели лейкоцитарного индекса интоксикации отмечены на 7–8 сутки лечения во всех группах. Они составили 1,61±0,05 в группе сравнения и 1,48±0,1 в основной группе.

Ускоряется процесс очищения ран от гноя с 5,8±0,5 до 3,1±0,3 суток, сокращаются сроки купирования воспалительного процесса с 8,6±0,7 до 5,9±0,6 суток, уменьшается время эпителизации с 10,4±0,6 до 8,2±0,7 суток.

Выводы: 1. Применение антимикробной фотодинамической терапии приводит в более быстрой смене фаз воспаления, ускоряет сроки очищения ран от гноя с 5,8±0,5 до 3,1±0,3 суток, позволяет сократить сроки заживления с 10,4±0,6 до 8,2±0,7 суток.

2. Антимикробная активность фотодинамической терапии вызывает прогрессивное снижение бактериальной обсемененности в ране.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РАКА КОЖИ ЛИЦА

Петровский В.Ю., Титова В.А.

ФГБУ «Российский научный центр

Рентгенодиагностики» Министерство

Здравоохранения Российской Федерации, Москва

Контактный e-mail: petrvlu2@mail.ru,

Заболеваемость рака кожи остается высокой в последние десятилетия в Российской Федерации. Одним из современных методов лечения при базальноклеточном раке кожи является фотодинамическая терапия (ФДТ), но в сравнении с хирургическим методом при ФДТ отмечаются более лучшие косметические результаты. Поэтому обоснованы поиски наиболее эффективных методов лечения.

Цель. Данное исследование – изучение эффективности ФДТ при базальноклеточном раке кожи лица с применением отечественного прибора «Лазон-ФТ».

Материалы и методы: В исследование включено 60 больных раком кожи лица с 1–2 курсами ФДТ. Средний возраст больных составил 63,7 года. Соотношение мужчин и женщин 1:4, преобладали больные с T1–2 стадиями. Использовался фотосенсибилизатор радахлорин (Россия), доза препарата составила 0,8–1,3 мг/кг. Лечение проводилось на диодном аппарате «Лазон-ФТ» (Россия). Лазерное облучение проводилось в непрерывном режиме облучения с выходной мощностью 0,2–0,3 Вт с дозой поглощения 200–300 Дж/см².

Результаты: Большинство больных 55 больных (83,3%) имели сопутствующую соматическую патологию субкомпенсированного и декомпенсированного характера (по шкале ECOG –WHO) до лечения 2 балла – у 42 (70,8%) пациентов и 3 балла – у 13 (29,2%) пациентов. При проведении ФДТ не зарегистриро-

вано осложнений. Средние сроки наблюдения составили 48 месяцев. При дальнейшем динамическом наблюдении отмечено у 5 больных рецидив заболевания, трем пациентом проведен сеанс ФДТ с полной регрессией рецидивной опухоли.

Выводы: фотодинамическая терапия при лечении базальноклеточного рака кожи лица с использованием отечественного аппарата «Лазон-ФТ» позволяет проводить органосохраняющее лечение в полном объеме с хорошими отдаленными результатами.

НАЗНАЧЕНИЕ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ЦИСТОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

М.Н. Слесаревская, С.Х. Аль-Шукри, А.В. Соколов, И.В. Кузьмин
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова,
г. Санкт-Петербург
Контактный e-mail: mns-1971@yandex.ru

Цель исследования. Частота рецидивов рака мочевого пузыря (РМП) в первые три месяца после трансуретральной резекции (ТУР) достигает 60%, а в первые пять лет – 90%. Одной из основных причин развития рецидивов РМП является наличие мелких папиллярных, а также плоских эндотелиальных опухолей, не выявленных, а потому и не удаленных, во время ТУР. Целью данной работы явилось изучение возможностей флуоресцентной цистоскопии для повышения эффективности лечения РМП.

Материалы и методы. 75 больным (средний возраст $63,7 \pm 8,5$ года) с неинвазивным РМП (Ta-T1) выполняли ТУР стенки мочевого пузыря с флуоресцентным контролем. Для проведения флуоресцентной цистоскопии за 1,5 часа до оперативного вмешательства всем пациентам внутривезикулярно вводили фотодитазин в дозе 5 мг в 20 мл физиологического раствора.

Для инициации флуоресценции применяли источник света с длиной волны 402 нм, что соответствовало максимальному пику поглощения фотодитазина. Мощность светового потока на выходе из оптического элемента была 100 мВт, а расчетная плотность световой энергии – 60–80 Дж/см². После операции проводили гистологическое исследование всех удаленных тканей стенки мочевого пузыря.

Результаты. У всех 75 оперированных больных при гистологическом исследовании был подтвержден РМП. У 48 (64%) больных выявлено 93 участка слизистой, флуоресцирующих в синем свете и неизмененных в белом свете. Все эти флуоресцирующие участки были подвергнуты ТУР. При гистологическом исследовании в 32 (34,4%) случаях морфологически подтвержден переходо-клеточный рак, в осталь-

ных случаях выявлены дисплазия, плоскоклеточная метаплазия и воспалительные изменения уротелия. По результатам проведенного исследования были рассчитаны показатели диагностической эффективности флуоресцентной цистоскопии. Диагностическая чувствительность стандартной цистоскопии в белом свете составила 61%, а флуоресцентной с внутривезикулярным применением препарата фотодитазин – 96,7%.

Выводы. Флуоресцентная цистоскопия обладает высокой эффективностью в выявлении РМП и предраковых состояний, это позволяет значительно увеличить точность диагностики и повысить радикальность ТУР мочевого пузыря.

ПРИМЕНЕНИЕ ВРЕМЯ-РАЗРЕШИТЕЛЬНОЙ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ КОНФОКАЛЬНОЙ МИКРОСКОПИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ВОЗМОЖНОСТИ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ С ОПУХОЛЕВЫМИ И ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫМИ КЛЕТКАМИ

Скобельцин А.С.¹, Маклыгина Ю.С.², Романишкин И.Д.², Рябова А.В.², Лощенов В.Б.^{1,2}

¹Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (НИЯУ МИФИ)

²Институт Общей Физики им А.М.Прохорова РАН, г. Москва, Россия

Контактный e-mail: skoaleksej@yandex.ru

Строма опухоли, включая опухоль-ассоциированные макрофаги, является активным и решающим компонентом роста опухоли и её прогрессирования. Существует гипотетическая возможность реполяризации макрофагов проопухоловой М2 поляризации к провоспалительной М1 в результате ФДТ, которая была продемонстрирована в эксперименте *in vitro* на искусственно поляризованных моноцитах [1].

Цель. Изучение флуоресцентных свойств ФС на субклеточном уровне методами время-разрешенной спектроскопии и микроскопии для создания малоинвазивной методики оценки состояния микроокружения опухоли при фотодинамическом воздействии.

Материалы и методы. Использовался лазерный сканирующий конфокальный микроскоп LSM-710-NLO (Zeiss, Германия) с возможностью регистрации спектро- и время-разрешенной флуоресценции. Регистрация времени жизни флуоресценции NADH, FAD и ФС производилась при помощи модуля FLIM (B&H, Германия). Использовались разрешенные к клиническому применению ФС: хлорин е6, 5-АЛК индуцированный ПпIX.

Результаты и выводы. Результаты время- и спектро-разрешенной флуоресцентной микроскопии сопоставлены с данными исследований *in vivo*

методами лазерной флуоресцентной спектроскопии и видео флуоресценции. Исследования проводились на стандартных клеточных линиях (HeLa, ТНР-1) и на экспериментальных моделях опухолей (карцинома Льюиса).

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18–29–01062.

РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ГЛУБОКО ЗАЛЕГАЮЩИЕ ОПУХОЛИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МИКРОСТРУКТУРИРОВАННЫХ СВЕТОДИОДОВ

Д.М. Кустов¹, Е.И. Козликина², О.Н. Егорова¹, С.Л. Семенов³, В.Б. Лощенов^{1,2}

¹ИОФ РАН, ул. Вавилова, д. 38, 119991, Москва, Россия
²НИЯУ МИФИ, Каширское шоссе, д. 31, 115409 Москва, Россия

³НЦВО РАН, ул. Вавилова, д. 38, 119991, Москва, Россия
Контактный e-mail: kustovdm@bk.ru

Цель: Разработка конфигурации системы доставки излучения с высокой числовой апертурой.

Материалы и методы: Достоинства использования тонких оптических волокон для доставки излучения в глубокозалегающие опухоли заключается в достижении минимальной инвазивности, при которой волокна с тонким диаметром не повреждают биологические ткани через которые проходят вглубь. Такие волокна обычно изготавливаются из полимерных материалов. Однако, такие материалы ограничены максимальной доступной мощностью излучения, при превышении значения которого происходит разрушение волокон. Микроструктурные световоды с воздушной оболочкой и высокой числовой апертурой позволяют добиться наибольшего угла распространения лазерного излучения с торца волокна. При этом размер с внешней оболочкой составляет всего 125 мкм, соответственно данные волокна можно использовать в качестве прецизионных систем доставки излучения в удаленные участки головного мозга. При использовании “баллонной” технологии доставки излучения также важен рассеиватель с высокой числовой апертурой, чем выше значение апертуры – тем больше равномерность распределения излучения можно достигнуть на поверхности ложа опухоли. Для получения высокой апертуры в таких волокнах используется технология изготовления большого количества отверстий внутри волокна с перепонками, от геометрических параметров которых зависит величина числовой апертуры.

Результаты: Получена числовая выходная апертура кратно превышающая входную с передачей мощности достаточной для получения фотодинамического эффекта.

Выводы: Полученная конфигурация может оказаться весьма перспективной для использования в системах доставки излучения в глубоко залегающие опухоли и облучения ложа опухолей.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БУЛЛЕЗНОЙ ФОРМЫ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Абрамова Е.С.
ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России, Москва

Цель исследования: изучить эффективность лечения больных с буллезной формой красного плоского лишая (КПЛ) слизистой оболочки рта (СОР) с применением фотодинамической терапии (ФДТ) методом внутривенного введения.

Материалы и методы исследования. Для достижения поставленной цели в отделении заболеваний СОР ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование и лечение 25 пациентов с буллезной формой КПЛ СОР (16 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 30 до 70 лет, которым проводилось исследование уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО) в ротовой жидкости до и после лечения. По данным литературы озлокачествление данной формы заболевания наблюдается в 1,6% случаев. Пациенты были распределены на 2 группы: I (основную) составили 18 больных, где, на фоне традиционных методов лечения применяли ФДТ; и II (контрольную) – из 7 пациентов, которых лечили традиционными методами, включающими местное и общее назначение препаратов. ФДТ проводили в условиях стационара под контролем лечащего врача методом интракапельного введения фотодитазина. Доза фотодитазина рассчитывалась 1 мг/кг массы тела пациента. Рассчитанную дозу растворяли в 200 мл физиологического раствора и вводили интракапельно в течение 30 минут в затемненном помещении. Через 1,5–2 часа проводили сеанс лазерного облучения элементов поражения СОР. Наблюдение за пациентами проводилось в течение 1,5–2-х лет.

Результаты исследования. У пациентов основной группы после проведения ФДТ чувство боли и стянутости СОР уменьшались на 6–7 дни по сравнению с группой контроля, где боль и стянутость сохранялись до 10–14 дней. Эпителизация патологических элементов СОР у пациентов основной группы происходила на 10–12 дни в сравнении с группой контроля, где сроки эпителизации элементов увеличивались до 14–18 дней. У пациентов с буллезной формой КПЛ до лечения наблюдалось достоверное увеличение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2,

ИЛ-6, ФНО) по сравнению с нормой. После проведенного комплексного лечения с включением ФДТ у пациентов основной группы в ротовой жидкости достоверно значимо упало количество ИЛ-1 β , а также ИЛ-6; уровень ИЛ-2 снизился незначительно ($p < 0,05$), при этом нарастал уровень ФНО.

Вывод. Включение ФДТ в комплексное лечение пациентов с буллезной формой КПЛ позволяет значительно повысить эффективность комплексной терапии, что подтверждается клиническими и лабораторными методами.

Абрамова Елена Сергеевна – к.м.н. старший научный сотрудник группы заболеваний слизистой оболочки рта 8(926) 148 78 32; alena100486@mail.ru

РОЛЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ СОМАТИЧЕСКИ ОТЯГОЩЕННЫХ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Белов Е.Н.

ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр»
Минздрава России, г. Москва.
Контактный e-mail: beloff@inbox.ru

Цель: Онкологическая служба всё чаще сталкивается с возрастными пациентами, которым диагностированы опухоли различных локализаций. Отдельно в этом списке стоят опухоли кожи, локализующиеся на голове и шее. При планировании хирургического лечения данной группы пациентов необходимо учитывать соматическое состояние пациента т.к. к пожилому возрасту практически каждый больной имеет букет сопутствующих заболеваний. Поставив перед собой цель не оставлять данную группу пациентов без лечения и донести до них специализированную онкологическую помощь, на базе отделения онкологии хирургического профиля №1 создан кабинет фотодинамической терапии.

Материалы и методы: За период с июля 2017 по август 2019 методом ФДТ пролечено 119 пациентов со злокачественными опухолями кожи головы и шеи. Все пациенты пролечены по каналу высокотехнологичной медицинской помощи ОМС. Лечение проводилось, как в самостоятельном варианте, так и в комбинации с другими методами лечения. Срок госпитализации для проведения ФДТ, в среднем, составил один койко-день.

Результаты: Положительный эффект в виде полной резорбции опухоли достигнут у 111. (93,3%) больных. У восьми (6,7%) больных после отторжения струпа, обнаружены остаточные опухоли, потребовавшие повторного проведения сеанса ФДТ или применение других методов лечения. При контрольном осмотре через два – три месяца трудно определить,

где первоначально располагалась опухоль до начала лечения. В течении срока наблюдения у 11 пациентов верифицирован рецидив. Срок возникновения рецидива составил от 6 мес. до 23 мес. всем пациентам с рецидивом проведен повторный сеанс ФДТ.

Выводы: Установлено, что такой метод лечения как фотодинамическая терапия является не только методом выбора, но и оптимальным видом лечения для большинства больных ранними стадиями рака кожи головы и шеи. Из сравнительной оценки результатов с другими видами лечения видно, что при идентичной частоте рецидивов данный метод отличают многие преимущества – оптимальная регенерация тканей с образованием почти незаметных рубцов, возможность эффективного одновременного лечения первично-множественных опухолей, отсутствие лучевой нагрузки на ткани, экономическая эффективность (лечение проводится за один сеанс, метод лечения внесен в виды высокотехнологичной медицинской помощи), отсутствие общих противопоказаний, поскольку данный вид лечения легко переносятся больными, несмотря на возраст и сопутствующие заболевания.

ДИНАМИКА НАКОПЛЕНИЯ 5-АЛК ИНДУЦИРОВАННОГО ПРОТОПРОФИРИНА IX В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ОПУХОЛИ

**И.Р. Бикмухаметова¹, Е.В. Ахлюстина²,
Ю.С. Маклыгина¹, И.Д. Романишкин¹,
А.С. Скобельцин², В.Б. Лощенов^{1,2}**

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

²Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Россия

Контактный e-mail: irbikmuhametova@mail.com

Цель. Данной работы было определение динамики накопления протопорфирина IX на моделях гетерогенных опухолей экспериментальных животных различной стадии развития (карцинома Льюиса) при внутривенном введении фотосенсибилизатора.

Материалы и методы: Исследования проводились с применением 5-АЛК-индуцированного ПпIX на лабораторных животных с перевитой опухолью Льюиса. Для оценки накопления фотосенсибилизатора (ФС) использовали лазерный спектроанализатор ЛЭСА-01-БИОСПЕК. ФС возбуждали с помощью гелий-неонового лазера с $\lambda = 632,8$ нм. Для анализа срезов опухоли использовали лазерный сканирующий конфокальный микроскоп LSM 710.

Результаты: Опухоль накапливает ПпIX неравномерно по всей структуре, а наибольшая концентрация ПпIX наблюдается по периферии опухоли. Максимум интенсивности флуоресценции наблюдается

на 8 день после перевивки опухоли. На 10 – 13 день наблюдается спад интенсивности флуоресценции ПпIX. Снижение интенсивности флуоресценции ПпIX связано с развитием некротических очагов в указанный период, доказано окрашиванием на некроз комбинацией красителей Акридиновым Оранжевым и Бромистым Этидием.

Выводы: Максимальное накопление ПпIX наблюдалось в периферической части опухоли, в то время как центральная часть опухоли имела минимальное накопление ПпIX, при этом гетерогенность опухоли особого влияния на накопление ПпIX не имела.

НАНОРАЗМЕРНЫЕ МИЦЕЛЛЫ ИЗ СОПОЛИМЕРОВ ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Зорина Т.Е.¹, Кравченко И.Е.¹, Баран Л.В.¹, Бисвоз С.², Зорин В.П.¹

¹Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

²Институт технологий и научных исследований Бирла, Пилани, Хайдерабад, Индия

Контактный e-mail: zorinate@mail.ru

Цель работы: оценить возможность использования наночастиц на основе сополимеров для введения фотосенсибилизаторов (ФС) хлоринового ряда.

Материалы и методы: В работе использовали хлорин е6 (Хл е6) (Frontier Scientific (США), диметиловый эфир хлорина е6 (ДМЭ) (Белмед-препараты, Беларусь). Сополимеры метоксиполи(этиленгликоль)-поли(D,L-лактид) – (mPEG-PLA) и метокси-поли(этиленгликоль)-b-поли(ε-капролактон) – (mPEG-PCL) синтезированы в Институте технологий и научных исследований Бирла (Индия).

Оценку размеров полимерных частиц проводили методами динамического светорассеяния на анализаторе Nanoparticle Size Analyzer «Brookhaven 90Plus» (Австрия) и атомно-силовой микроскопии (АСМ) на приборе Solver P47PRO (НТ-МДТ, Россия).

Результаты: Исследованы структурные, фотофизические и кинетические характеристики мицелл сополимеров, нагруженных ФС. Характеристики наноразмерных полимерных комплексов существенно зависели от концентрации хлоринов, введенных в суспензию полимеров, и от типа полимера. Размер частиц для комплексов при соотношении (mPEG-PLA)-Хл е6 (ДМЭ)=1:5 составлял (145,3±0,9) и (148,1±1,6); для комплексов (mPEG-PCL)- Хл е6 (ДМЭ)=1:5 – (114,3±1,3) и (112,1±1,1) для Хл е6 и ДМЭ соответственно. Введение хлоринов в составе полимерных мицелл полностью предотвращало процессы агрегации ФС в крови. Исследованные полимерные наноструктуры значительно различались по скоро-

сти перераспределения связанных ФС из мицелл на белки сыворотки крови. Введение ФС в составе полимерных мицелл в суспензию клеток (культура клеток HeLa) оказывало влияние на уровень и характер кинетики их накопления. Показано, что различия в эффективности фотодинамического воздействия Хл е6 и ДМЭ на клетки сохраняется и при введении ФС в составе мицеллярных комплексов.

Выводы: Использование сополимеров mPEG-PCL и mPEG-PLA позволяет получать высокостабильные мицеллярные структуры, пригодные для создания новых фармакологических форм ФС. Изменение структурных характеристик подобных форм может позволить направленно контролировать фармакокинетику фотосенсибилизаторов при проведении фотодинамической терапии.

МЕТОД ФОТОТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА С ПРИМЕНЕНИЕМ СВЕТОДИОДНОГО ИЗЛУЧАТЕЛЯ

Кречина Е.К., Кукса Е.Ю., Гусева И.Е., Рожнова Е.В.

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России, Москва
Контактный e-mail: ekrechina@mail.ru

Цель исследования. Изучение эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) при лечении хронического генерализованного пародонтита.

Материал и методы. Проведено клинко-функциональное обследование и лечение методом ФДТ 60 человек (в возрасте от 30 до 45 лет) с диагнозом хронический пародонтит средней степени. Пациентам проводили комплексное лечение: санацию полости рта, снятие зубных отложений и кюретаж пародонтальных карманов с последующим проведением ФДТ с 1% гелем «Гелеофор». Активацию фотопрепарата проводили с помощью светодиодного облучателя АФС «Спектр» с длиной волны 660 нм и мощностью 2,5Вт, время воздействия – 7 мин. Курс составил 4 процедуры. С помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) оценивали состояние микроциркуляции в тканях пародонта по показателям: (M), характеризующего уровень тканевого кровотока; параметру – «σ», определяющему колеблемость потока эритроцитов и коэффициенту вариаций (Kv) – характеризующему вазомоторную активность микрососудов. Статистическая обработка результатов проведена с использованием программ «MS Excel» и «MS Access».

Результаты. При пародонтите средней степени тяжести, характеризующейся выраженными сдвигами в функциональном состоянии параметров

микроциркуляции, после курса лечения наблюдалось общее улучшение ее состояния. Данные ЛДФ показали, что прирост кровотока (M) составил 19%, его интенсивность возростала на 25%. Вазомоторная активность микрососудов усиливалась на 55%. Динамика показателей ЛДФ свидетельствовала об улучшении состояния микроциркуляции в тканях кровотока. Отдаленные результаты лечения через 1, 3 и 6 месяцев показали дальнейшее улучшение в системе микроциркуляции по всем параметрам и они приближались к нормальным значениям.

Выводы. Таким образом, применение ФДТ с 1% гелем «Гелеофор» и светодиодным излучателем оказывает нормализующее действие на состояние микрогемодинамики в тканях пародонта.

КРАУН- И ФОСФОРИЛ-СОДЕРЖАЩИЕ МЕТАЛЛОФТАЛОЦИАНИНЫ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Лапшина М.А.^{1,2}, Мищенко Д.В.^{1,2}, Михина П.А.³,
Баулин В.Е.⁴, Гольдшлегер Н.Ф.¹

¹Институт проблем химической физики РАН,

²НОЦ «Медицинская химия» МГОУ,

³Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова,

⁴Институт физической химии и электрохимии
им. А.Н. Фрумкина РАН

Цель. Исследовать краун- и фосфорил-содержащие металлофталочианины, $Mg[B15C5O]8Pc$ (I) и $Zn[R4Pc]$ {R= -OPhP(O)(OH)(OC5H11)} (II) как фотосенсибилизаторы (ФС).

Краун-группы на периферии макроцикла I обеспечивают растворимость соединения и супрамолекулярную организацию в водном окружении. Липофильно-гидрофильные свойства II можно изменять модификацией фосфорильных заместителей.

Материалы и методы: Эксперименты проводили на клетках HeLa (Санкт-Петербург, Россия), выращенных в среде Игла MEM (ПанЭко, Россия). В работе использованы методики определения квантового выхода синглетного кислорода (1O_2), цитотоксичности и активных форм кислорода (АФК), а также абсорбционная и флуоресцентная спектроскопия и конфокальная лазерная микроскопия. При облучении использовали лазер марки АЛХТ-ЭЛОМЕД, λ 670 нм.

Результаты. Клетки, инкубированные с I или II в течение 24 час., облучали 30 мин. и после обработки фосфатным буфером определяли выживаемость с использованием МТТ-теста. Световая и темновая цитотоксичность для I (доза IC50) составила 1.83 и более 25 мкМ, а для II значения IC50 – 6.44 и более

100 мкМ соответственно. Определение внутриклеточного уровня АФК в клетках HeLa при облучении в присутствии I и II (мощность падающего света 8 мВт $см^2$) для концентраций $0.195 \div 25$ мкМ (I) и $0.195 \div 100$ мкМ (II) с использованием флуоресцентного детектора DCFH2 показало, что I является более активным в процессе фотоиндуцированной генерации АФК. Оно эффективно (5 мкМ, 24 ч) поглощается клетками HeLa и локализуется преимущественно в цитоплазме в перинуклеарной области, тогда как II связывается с клетками в меньшей степени и обнаруживается на периферии клетки. Квантовый выход 1O_2 для мономера II (ДМСО) как ФС с изобензофураном в качестве тушителя, равен 0.32.

Выводы. Показано фотосенсибилизирующее действие I и II и определены значения световой и темновой цитотоксичности (доза IC50) в отношении клеток HeLa in vitro, а также квантовый выход 1O_2 в присутствии II. Флуоресцентная микроскопия подтверждает накопление I и II и их флуоресцентно-активное состояние в клетках HeLa.

Работа выполнена при финансировании Министерства образования и науки Российской Федерации (проект 0089–2019–0014), поддержке РАН (Программа № 14.П) и частично РФФИ (грант № 18–03–00743).

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

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

РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия,
Контактный e-mail: artemii.rynda@mail.ru

Цель. Повысить уровень выживаемости и величину безрецидивного периода у больных с злокачественными глиомами головного мозга.

Материалы и методы. В материалы исследования включены пациенты с глиальными опухолями головного мозга супратенториальной локализации, высокой степени злокачественности (Grade IV), проходящие лечение на базе РНХИ им. проф. А.Л. Поленова. Больным за 1,5 часа до операции внутривенно вводят фотосенсибилизатор группы хлоринов Е6 2 поколения. После резекции опухоли проводят сеанс фотодинамической терапии (ФДТ) с использованием в качестве источника излучения – лазер «Латус-2,5». Средняя доза облучения составляет – $180 Дж/см^2$. Изучаются in vitro возможные пути активации фотосенсибилизатора накопившегося в единичных клетках опухоли и находящихся на значительном отдалении от основной части опухоли, индукция которого невозможна из-за ограниченной глубины проникновения лазера в ткани. Изучаются пути возможной модификации

молекулы фотосенсибилизатора с ориентировкой на несколько антитуморозных механизмов.

Результаты. Использование ФДТ в хирургии глиальных опухолей с препаратами группы хлоринов Е6, позволяет повысить медиану продолжительности жизни на $6,5 \pm 1,4$ месяца у больных с Grade IV глиомами ($p > 000,2$) и величину безрецидивного периода до $3,3 \pm 1,1$ месяца ($p > 000,4$), в сравнении с контрольной группой даже без модификации молекулы фотосенсибилизатора и без активации его на отдалении.

Выводы. Использование фотодинамической терапии в хирургии глиальных опухолей головного мозга с применением современных фотосенсибилизаторов, в частности хлоринов Е6 2 поколения, с модифицированной молекулярной структурой ориентированной на множество точек приложения в опухолевой клетке, и различными путями активации фотосенсибилизатора – это ближайшее будущее современной нейроонкологии, т.е. своего рода нанотехнологии в нейрохирургии.

В отличие от лучевой и химиотерапии, пути воздействия ФДТ направлены на суперселективный подход к опухолевой клетке и механизмам канцерогенеза, без возможных побочных влияний на окружающие здоровые ткани и другие органы и системы. ФДТ необходимо использовать в хирургии глиом наравне с другими методами адьювантной терапии.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ПОВЕРХНОСТНЫМ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ КОЖИ С МЕСТНЫМ ПРИМЕНЕНИЕМ ГЕЛЯ НА ОСНОВЕ 5-АЛК

Григорьевых Н.И., Урлова А.Н., Филоненко Е.В.
МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
Контактный e-mail: 41493@bk.ru

Фотодинамическая терапия (ФДТ) с препаратами на основе 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) является перспективным методом лечения поверхностного базальноклеточного рака кожи (БКР).

Цель настоящего исследования – изучить эффективность ФДТ с применением геля на основе 5-АЛК у пациентов с БКР кожи.

Материалы и методы: в исследование включено 82 пациента с поверхностным БКР кожи. У 53 из них предшествующего лечения не было. Для проведения ФДТ применяли препарат 5-АЛК – гель левулон (Россия). Сеанс ФДТ проводили с использованием лазера длиной волны 630 нм, плотность энергии 350 Дж/см².

Результаты: Полная регрессия опухолей зарегистрирована у 77 больных (114 очагов) с отличным косметическим результатом. 5 пациентам с частичным ответом проведена ФДТ с внутривенными препаратами на основе хлорина е6. Рецидив заболевания

отмечен у 5 пациентов в сроки от 7 до 58 мес после лечения. У 3 пациентов диагностировали новые очаги БКР. Согласно анализу выживаемости в группе пациентов с полным ответом общая безрецидивная выживаемость была следующей: 1-летняя 92,1%, 3-летняя – 88,3%. Осложнений во время или после лечения не было.

Выводы: результаты исследования показали высокую эффективность применения препарата 5-АЛК (левулон) у пациентов с поверхностным БКР кожи.

АПРОБАЦИЯ ВИДЕОСИСТЕМЫ С УВЕЛИЧЕНИЕМ НА МОДЕЛЯХ МУЛЬТИКЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЕВЫХ СФЕРОИДОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФТАЛОЦИАНИНА АЛЮМИНИЯ В МОЛЕКУЛЯРНОЙ И НАНОФОРМАХ

Фаррахова Д.С.¹, Лощенов М.В.¹, Маклыгина Ю.С.¹, Бородин А.В.¹, Рябова А.В.^{1,2}, Болотин Л.³, Плютинская А.Д.⁴, Кармакова Т.А.⁴, Панкратов А.А.⁴, Лощенов В.Б.^{1,2}

¹ИОФ РАН, Москва, Россия

²НИЯУ «МИФИ», Москва, Россия

³CRAN, Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy, France

⁴МНИОИ им. П.А. Герцена, Москва, Россия

Контактный e-mail: farrakhova.dina@mail.ru

Цель. Апробация видеосистемы с десятикратным увеличением для визуализации биологических объектов на микроуровне. Такой подход позволит исследовать процессы распределения фотосенсибилизатора (ФС) в новообразованиях малых размеров.

Материалы и методы. Апробация видеосистемы проводилась на трехмерных клеточных моделях. Мультиклеточные опухолевые сфероиды были сформированы клеточной линии плоскоклеточного рака глотки человека FaDu. Полученные результаты позволяют прогнозировать особенности распределения ФС при проведении фотодинамической терапии (ФДТ). В качестве ФС для апробации новой видеосистемы был использован фталоцианин алюминия (AlPc) в молекулярной форме и наночастицах.

Результаты. Был проведен сравнительный анализ распределения ФС в разных формах на различных областях моделей сфероидов *in vitro* по численной оценке интенсивности флуоресценции AlPc. Видеосистема позволила наблюдать динамику накопления ФС в клеточных моделях в режиме реального времени.

Выводы. Высокое накопление и проникновение ФС в опухолевую ткань являются главными характеристиками противоопухолевой эффективности. Сравнительный анализ накопления AlPc в молекулярной и наноформе показал различную тропность ФС к раковым клеткам с разными метаболическими

процессами. Видеосистема с увеличением позволяет обнаружить патологию биологической ткани на клеточном уровне и, тем самым, повысить эффективность ФДТ.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИМИКРОБНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЕРИТОНИТОМ

Дарвин В.В., Волкивский А.Б., Каримов И.М.

БУ ВО «Сургутский государственный университет», г. Сургут
 БУ «Сургутская окружная клиническая больница», г. Сургут
 Контактный e-mail: vvdarvin@gmail.com, volkivskiiab@mail.ru, kim.nur@mail.ru.

Цель исследования – Оценить эффективность применения метода фотодинамической терапии в лечении пациентов с распространенным перитонитом.

Материал и методы исследования. Проведен анализ результатов лечения 135 пациентов с распространенным перитонитом, получавших лечение в условиях Сургутской окружной клинической больницы.

В контрольной группе (122 пациента) проведена традиционная санация брюшной полости, в основной группе (13 пациентов) дополнительно интраоперационно проведен сеанс фотодинамической терапии. Использовался аппарат «Лахта-Милон» с длиной волны 662 нм, плотность энергии 25 Дж/см², фотосенсибилизатор второго поколения Радахлорин в дозировке 1 мг/кг массы тела. Пациентам основной группы дополнительно проводилось сравнительное патоморфологическое исследование брюшины при первой и последующих операциях для оценки динамики морфологических изменений до и после применения фотодинамической терапии. По всем остальным составляющим лечебной программы отличий не было.

Результаты. В контрольной группе послеоперационная летальность составила 29,5%, частота послеоперационных осложнений – 51,6%. Из них 1 степени тяжести – 5 (7,9% от общего числа осложнений), 2 степени тяжести – 13 (20,6%), 3 степени тяжести – 8 (12,7%), 4 степени тяжести – 16 (25,4%), 5 степени тяжести – 21 (33,3%). В основной группе послеоперационная летальность 23%, частота послеоперационных осложнений 30,7%. Из них 1 степени тяжести – 1 (25% от общего числа осложнений), 2 степени тяжести – 2 (50%), 3 степени тяжести – 1 (25%). При проведении патоморфологических исследований брюшины до и после применения фотодинамической терапии в динамике отмечалось значительное уменьшение

плотности воспалительного инфильтрата во всех исследованиях.

Выводы. Включение фотодинамической терапии в программу лечения больных распространенным перитонитом улучшает ближайшие результаты лечения этой тяжелой категории пациентов: отмечено уменьшение послеоперационной летальности, частоты и тяжести послеоперационных осложнений. Антибактериальный эффект фотодинамической терапии снижает выраженность воспалительных изменений брюшины.

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Гамаюнов С.В.¹, Корчагина К.С.¹, Романко Ю.С.¹, Иванов С.А.¹, Каприн А.Д.¹

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России,
 Контактный e-mail: Gamajnovs@mail.ru

Актуальность. Учитывая существенное влияние различных факторов на итоговый результат ФДТ, определение роли различных клинко-морфологических параметров опухоли является важной задачей. Эти необходимо прежде всего для определения «оптимальных кандидатов» на выполнение процедуры ФДТ и формировании групп риска «неудачи терапии» в реальной клинической практике с целью корректировки параметров воздействия или выбора в пользу альтернативных методов лечения.

Цель исследования: изучить влияние различных клинко-морфологических характеристик «немеланомных» опухолей кожи на эффективность ФДТ.

Пациенты и методы исследования. В анализ эффективности ФДТ в зависимости от диаметра, гистологической структуры и биологического характера опухоли (первичная/рецидивная) включено 753 пациента. Для решения данной задачи и адекватного сравнения данных была разработана стандартизованная методика фотодинамической терапии с использованием одного вида ФС в стандартизованной дозировке и стандартизованных параметров светового воздействия.

Результаты. Для оценки различий ответа при разном морфологическом строении опухоли мы объединили частичный ответ, стабилизацию и прогрессирование заболевания в понятие «неудовлетворительный ответ». Неудовлетворительный ответ при базальноклеточном раке составил 12,1% (79/652), а при плоскоклеточном раке 25,7% (26/101) ($\chi^2 = 13,53$; $p=0.0002$). Отдаленные результаты лечения оцени-

валились только в подгруппе полного ответа опухоли. При медиане наблюдения 4,6 года в подгруппе БКК рецидив зарегистрирован в 6,6% случаев (38/573) и в группе ПКРК в 4% случаев (3/75) (точный критерий Фишера 0,78; $p=0.39$). При анализе непосредственных результатов лечения через 2 месяца после ФДТ в группе первичных опухолей неудовлетворительный ответ зарегистрирован у 8,5% (43/507) пациентов, а в группе рецидивных опухолей в 25,2% (62/246) случаев ($\chi^2 = 38,6$; $p < 0.0001$). В отдаленные сроки наблюдения в подгруппе первичных опухолей рецидив зарегистрирован в 3,9% случаев (18/464), а в группе рецидивных в 12,5% случаев (23/184) ($\chi^2 = 17$; $p < 0.0001$).

Заключение. Выявление предиктивных и прогностических клинико-морфологических параметров опухоли позволит, с одной стороны, определять «оптимальных кандидатов» на выполнение процедуры ФДТ, с другой стороны, при отнесении пациента в группу риска «неудачи терапии» скорректировать параметры воздействия или сделать выбор в пользу альтернативных методов лечения. Кроме того, стратификация по клинически-значимым характеристикам опухоли является необходимым условием для последующего формирования однородных групп, при планировании исследований по изучению влияния различных параметров ФДТ на исход терапии.

ГИПЕРТЕМИЯ *IN VIVO* С КОНТРОЛЕМ ТЕМПЕРАТУРЫ СПЕКТРОСКОПИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

**Поминова Д.В., Пройдакова В.Ю.,
Романишкин И.Д., Кузнецов С.В., Рябова А.В.**
Институт общей физики им. А.М. Прохорова
Российской Академии Наук

Цель. Экспериментальное исследование гипертермии *in vivo* на экспериментальных животных с контролем температуры спектроскопическими методами при использовании ап-конверсионных наночастиц.

Материалы и методы. В работе были исследованы ап-конверсионные наночастицы, легированные ионами $\text{Yb}^{3+}\text{-Er}^{3+}$ и $\text{Yb}^{3+}\text{-Tm}^{3+}$, синтезированные в Лаборатории технологии наноматериалов для фотоники ИОФ РАН. Исследования гипертермии с контролем температуры *in vivo* проводили на беспородных лабораторных мышах. Наночастицы вводили внутривенно, время накопления варьировалось в диапазоне от 1 до 24 часов. Для возбуждения ап-конверсионной люминесценции использовали диодные лазеры с длинами волн 920, 940 и 970 нм. Регистрацию температурно-зависимых спектров ап-конверсионной люминесценции в видимом диапазоне осуществляли при помощи оптоволоконного спектрометра ЛЭСА-01-Биоспек (Биоспек, Россия). Визуальную оценку

эффективности гипертермического воздействия проводили на 1 и 3 день после облучения. Также проводили оценку эффективности воздействия по гистологическим срезам облученных тканей.

Результаты. Показано, что используя частицы, легированные ионами $\text{Yb}^{3+}\text{-Er}^{3+}$ и $\text{Yb}^{3+}\text{-Tm}^{3+}$, можно эффективно проводить гипертермию за счет лазерно-индуцированного нагрева. При этом, можно оценивать локальную температуру нагрева спектроскопическими методами с высокой точностью, чувствительность составила 1.2 $^{\circ}\text{C}^{-1}$ и 4.0 $^{\circ}\text{C}^{-1}$ для наночастиц, легированных $\text{Yb}^{3+}\text{-Er}^{3+}$ и $\text{Yb}^{3+}\text{-Tm}^{3+}$ соответственно. Контроль температуры позволил избежать перегрева и карбонизации тканей. Более эффективный нагрев происходил при использовании наночастиц, легированных $\text{Yb}^{3+}\text{-Er}^{3+}$, максимальная температура нагрева составила порядка 50 $^{\circ}\text{C}$. На гистологических срезах, полученных на 3 день после облучения, наблюдались области апоптоза и некроза.

Выводы. Использование ап-конверсионных наночастиц позволяет эффективно проводить локальную лазерную гипертермию с одновременным контролем температуры спектроскопическими методами, за счет чего минимизируются побочные эффекты.

Финансовая поддержка. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №17-72-20186).

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ ФОТОСЕНС ХИМИО- И РАДИОРЕЗИСТЕНТНЫХ ОПУХОЛЕЙ

**Галкин В.Н., Сдвижков А.М., Филинов В.Л.,
Борисов В.И., Маханова О.В., Астахова Н.В.**
ГБУЗ Городская клиническая онкологическая
больница № 1 ДЗМ, г Москва

Цели. Изучение эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) с фотосенсибилизатором Фотосенс в лечении больных с химиорезистентными и радиорезистентными опухолями.

Материалы и методы. Фотосенс обладает высокой терапевтической эффективностью. Подавляющее большинство злокачественных опухолей внутриклеточно накапливают Фотосенс, что позволяет избирательно воздействовать на опухоль, таргетировать фотодинамическое воздействие посредством варьирования режимов облучения опухоли, а так же фракционировать световую дозу, что значительно эффективнее однократного лазерного облучения. Метастатическое поражение плевры является тяжелым осложнением, которое в ряде случаев при недостаточной эффективности полихимиотерапии (ПХТ) приводит к некупируемому плевриту, требующему регулярных пункций плевральной полости или установку

постоянного активного дренажа. ФДТ проведена 63 пациентам с некупируемым метастатическим плевритом. Гистогенез опухолей: метастазы рака молочной железы, легкого, папиллярного рака щитовидной железы, яичников, маточной трубы, а так же меланомы и липосаркомы. После эвакуации экссудата Фотосенс вводился внутривенно однократно в дозе 0,4 мг/кг. Плевра облучалась двумя способами: инвазивно через введенные в полость диффузоры и неинвазивно – через грудную стенку посредством линзы в контакте с мягкими тканями по ходу межреберий. Курс лечения 8–10 дней. Различия по эффективности используемых методик не было. Осложнений лечения нет. По окончании лечения состояние больных значительно улучшалось. Сроки наблюдения 18 месяцев. ФДТ у больных с некупируемыми метастатическими плевритами позволила добиться регрессии опухолевых очагов и облитерации плевральной полости в 95% случаев.

Стандартами для больных базальноклеточным раком кожи (БКРК) является хирургическое лечение или лучевая терапия (ЛТ). В ряде случаев выполнить хирургическое лечение не представляется возможным в связи с локализацией опухоли и ее распространенности. К этим локализациям относятся опухоли кожи головы, лица. Радиочувствительность БКРК достигает 80–90%, но эффективность ЛТ зависит от стадии заболевания. ФДТ способствует повышению эффективности ЛТ. Сочетанная (ФДТ+ЛТ) терапия проведена 17-ти пациентам БКРК в стадии T3–4N0M0 (T3 – 12 пациентов, T4 – 5 пациентов). Все пациенты имели противопоказания к хирургическому лечению. Локализация процесса – кожа головы лица. В исследование включались больные, как с плоскими опухолями, так и с язвенными формами, имеющими размеры от 4 до 24 см. Фотосенс вводился внутривенно в дозе 0,3–0,4 мг/кг. Ежедневно проводилась ЛТ (3 Гр) и через 2 часа сеанс дистанционного и контактного лазерного облучения. Курс лечения 12 сеансов. При необходимости проводился второй этап сочетанной терапии. Осложнений не было. Сроки наблюдения 12 месяцев. Сочетанная терапия 17 больным базальноклеточным раком кожи в T3–4N0M0 стадии привела к полной регрессии опухолей в 11-ти случаях, частичной в 6 случаях. Хирургическое лечение множественных метастазов меланомы в кожу и мягкие ткани не всегда представляется возможным. Эти опухоли не отвечают на ПХТ, радиочувствительность их не превышает 30%.

26 пациентов с метастазами меланомы в кожу и мягкие ткани, у которых имелись противопоказания к хирургическому лечению, получили сочетанную (ФДТ+ЛТ) терапию. Метастатические опухоли – узловые, множественные, внутрикожные и подкожные, размером от 0,5 до 2 см. Фотосенс вводился внутривенно в дозе 0,4 мг/кг. ЛТ (3 Гр) и через 2 часа лазерное облучение проводилось ежедневно в течение 12 дней. Осложнений не было. Сроки наблюдения 12

месяцев. Сочетанная терапия у 26 больных с метастазами меланомы привела к полной регрессии всех опухолей у 14 пациентов (54%), регрессии более половины опухолей у 10 (38%), стабилизации у 2 пациентов (8%).

Выводы. Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором Фотосенс является эффективным и перспективным методом лечения больных с химио- и радиорезистентными опухолями. Отмечается повышение чувствительности опухолей к ионизирующему излучению при сочетании с ФДТ.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ МИКРООКРУЖЕНИЯ НА СПЕКТРАЛЬНО-ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ И КИНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫХ ИОНОВ

Романишкин И.Д., Пройдакова В.Ю., Поминова Д.В.

Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской Академии Наук

Цель. Изучить взаимодействие нанолюминофоров, легированных РЗИ, с биологическим окружением на субклеточном и тканевом уровнях: на клеточных культурах *in vitro* и на фантомах, моделирующих биологические ткани. Получить кинетические характеристики люминесценции РЗИ в биологических объектах и оценить степень взаимодействия.

Материалы и методы. В работе были исследованы ап-конверсионные наночастицы, легированные ионами Yb³⁺-Er³⁺, синтезированные в Лаборатории технологии наноматериалов для фотоники ИОФ РАН, а также коммерческие ап-конверсионные наночастицы Sunstone UCP 545 (Sigma Aldrich, США). Для получения кинетических характеристик была использована стрик-камера C9300–508 со стрик-скопом C10627–13 (Hamamatsu, Япония), реализующая счет одиночных фотонов. Регистрацию люминесценции РЗИ с разрешением по времени на субклеточном уровне осуществляли при использовании лазерного сканирующего микроскопа LSM-710-NLO (Carl Zeiss, Германия) с возбуждением в ближнем ИК-диапазоне фемтосекундным лазером Chameleon (Coherent, США).

Результаты. Показано, что при взаимодействии с микроокружением для наночастиц, легированных ионами Yb³⁺-Er³⁺, наблюдается существенное изменение времени жизни люминесценции. Изменение кинетических характеристик было зарегистрировано как для случая взаимодействия с клеточными культурами, так и при длительном взаимодействии с фантомами биотканей. При этом, различный состав микроокружения (значение pH, наличие различных белков) по-разному влияет на разные полосы

ап-конверсионной люминесценции: наблюдаются отличия в количественном изменении времени жизни, а также в отношении интенсивностей люминесценции различных полос.

Выводы. Анализ спектрально-люминесцентных и кинетических характеристик люминесценции РЗИ позволяет исследовать взаимодействие нанолуминофоров с окружающей средой и анализировать состав микроокружения.

Финансовая поддержка. Исследование выполнено при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (Заявка МК-2959.2019.2, соглашение 075–15–2019–500).

ОПТИМИЗАЦИЯ СИНТЕЗА ЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ МЕТКИ НА ОСНОВЕ ИТТЕРБИЕВОГО КОМПЛЕКСА ПОРФИРИНА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Щелкунова А.Е.¹, Румянцева В.Д.^{2,3}

¹АО «Щелково Агрохим», Россия, МО, Щелково;

²ФГБОУ ВО МИРЕА – Российский технологический университет, Россия, Москва;

³ФИРЭ РАН им. В.А. Котельникова РАН, Россия, МО, Фрязино.

Контактный e-mail: nova2305@mail.ru

Цель. Разработка улучшенной методики получения дикалиевой соли иттербиевого комплекса 2,4-ди(α-метоксиэтил)дейтеропорфирина IX (ИКП) как люминесцентной метки для создания изделий медицинского назначения на ее основе (гель Флюроскан).

Материалы и методы. Работа посвящена синтезу и изучению люминесцентных свойств ИКП. Исходный гемин обрабатывали 33% раствором бромоводорода в уксусной кислоте, затем метанолом и получали тетраметилловый эфир гематопорфирина IX, который омыляли слабым раствором щелочи до 2,4-ди(α-метоксиэтил)дейтеропорфирина IX. Для анализа состава продуктов реакций использовали хромато-масс-спектрометрический анализ, который позволил оптимизировать синтез и исключить лишние стадии очистки соединений. Иттербиевый комплекс порфирина был получен кипячением 2,4-ди(α-метоксиэтил)дейтеропорфирина IX с ацетилацетонатом иттербия в 1,2,4-трихлорбензоле, выделен из реакционной массы путем кристаллизации и проанализирован спектрофотометрически.

Результаты. Полученный ИКП обладает низкой фототоксичностью и люминесцирует в ближней ИК-области спектра (975 нм). Применение методов хромато-масс-спектрометрического и спектрофотометрического анализа состава продуктов позволяет значительно сократить число операций очистки на всех стадиях синтеза и увеличить выход ИКП.

Выводы. Улучшенная методика синтеза позволяет получать ИКП в достаточном количестве для использования в качестве диагностической метки для обнаружения новообразований как доброкачественного, так и злокачественного характера в составе геля Флюроскан.

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ПО СПЕКТРАЛЬНЫМ ХАРАКТЕРИСТИКАМ И ВРЕМЕНИ ЖИЗНИ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ ФОТОСЕСИБИЛИЗАТОРА

Маклыгина Ю.С.¹, Романишкин И.Д.¹, Рябова А.В.^{1,2}, Савельева Т.А.^{1,2}, Лощенов В.Б.^{1,2}

¹Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН;

²Национальный Исследовательский Ядерный Университет «МИФИ».

Контактный e-mail: us.samsonova@physics.msu.ru

Цель. Оптико-спектральный анализ клеточных линий микроглии и клеточного состава глиальных опухолей с использованием флуоресцентной спектроскопии и спектроскопии времени жизни флуоресценции с целью выделения спектроскопических маркеров различных фенотипов иммунокомпетентных клеток из микроокружения глиом.

Материалы и методы. Для анализа клеточного состава опухолевой ткани был использован лазерный сканирующий микроскоп с приставкой FLIM для осуществления анализа как спектральных характеристик, так и времен жизни флуоресценции фотосенсибилизаторов (Zeiss LSM 710 + FLIM).

Результаты. Был проведен оптико-спектральный анализ клеточных линий микроглии и клеточного состава глиальных опухолей с использованием флуоресцентной спектроскопии и спектроскопии времени жизни флуоресценции, в результате чего обнаружены значимые различия исследуемых образцов по спектральным характеристикам. Проведены исследования накопления и выведения исследуемых фотосенсибилизаторов (5-АЛК индуцированного протопорфирина IX и метиленового синего) и получены результаты, позволяющие сделать предварительный вывод о возможности дифференцированного воздействия на клетки опухоли и иммунокомпетентные клетки за счет различий в накоплении в них исследуемых фотосенсибилизаторов. Также были проведены исследования фотодинамического воздействия на опухоль-ассоциированные и провоспалительные макрофаги и микроглию имплантированных опухолей лабораторных животных.

Выводы. Показана возможность дифференцирования клеточного состава опухоли за счет различий в накоплении исследуемых фотосенсибили-

заторов в клетках различного генеза путем анализа спектральных характеристик с временным разрешением.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №18–29–01062.

ФОТОХИМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ИТТЕРБИЕВЫХ КОМПЛЕКСОВ ПОРФИРИНОВ ДЛЯ БИК-ЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ

**И.П. Шилов¹, А.В. Иванов^{2,3}, А.С. Сташевский⁴,
Б.М. Джагаров⁴**

¹ФирЭ им. В.А. Котельникова РАН, МО Фрязино, Россия

²НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва,

³ГНЦ лазерной медицины им. О.К. Скобелкина ФМБА России, Москва,

⁴Институт физики им. А.М. Степанова НАН, Минск, Республика Беларусь

Контактный e-mail: laserlab@ms.ire.rssi.ru

Цель. Известна способность порфиринов накапливаться в злокачественных опухолях, что привело в дальнейшем к использованию этих соединений для фотодинамической терапии рака. Оказалось, что свободные основания порфиринов обладают заметной фотохимической активностью и вызванной этим фактом повышенной фототоксичностью соединений. Ранее было показано, что введение иона иттербия в центр порфириновой макромолекулы, как следует из теоретических построений, должно приводить к резкому снижению фотохимической активности, сохраняя при этом свойственную большинству порфиринов тропность к злокачественным опухолям. Это связано с тем, что люминесцентный уровень иона Yb³⁺ лежит несколько ниже триплетного уровня органической части молекулы, но выше, чем у синглетного кислорода. В итоге возбуждение порфириновой матрицы под влиянием внешнего светового излучения должно передаваться не на кислород, а перехватываться ионом Yb³⁺, тем самым резко снижая сенсibilизированную порфирином генерацию синглетного кислорода и вызывая люминесценцию ионов иттербия в ближней ИК-области спектра, что используется в диагностике опухолей. Целью настоящей работы явилось экспериментальное подтверждение снижения фотохимической активности Yb-комплекса порфирина.

Материалы и методы. Методом МТТ проведено сравнительное исследование фотоактивности Yb-комплекса 2,4-диметоксигематопорфирина IX (ИКДГ) с широко используемым в клинической прак-

тике отечественным препаратом хлоринового ряда «Фотодитазин».

Были проведены эксперименты по оценке цитотоксичности ИКДГ на культурах карциномы яичника человека Skov-3. В качестве источника излучения при исследовании фотоактивности ИКДГ использовали непрерывный лазер с рабочей длиной волны 405 нм и мощностью 400 мВт.

Исследована динамика фотосенсибилизированного образования синглетного кислорода в ИКДГ и в безметалльной субстанции при лазерном возбуждении на высокочувствительном лазерном флуориметре разработки Института Физики им. А. М. Степанова (НАН, Республика Беларусь).

Результаты. Определены параметры темновой токсичности ИКДГ. IC₅₀ составляла 10–15 Моль/л для клеток Skov-3. Облучение в полосе поглощения порфирина дозой 12 Дж/см² дает незначительный вклад в общую токсичность, что свидетельствует о незначительной цитотоксичности. Следовательно, соединение обладает умеренной темновой токсичностью и незначительной фотоактивностью. Таким образом подтверждается тот факт, что путем введения в порфирины «перехватчиков» возбуждения синглетного кислорода в виде ионов иттербия можно резко снизить фотоактивность порфириновых комплексов.

Показано, что для однодневного монослоя клеток аденокарциномы мочевого пузыря человека T24, 50%-ная гибель клеток наступает при концентрации иттербиевого комплекса IC₅₀ – 10–5,6 Моль/л, тогда как для «Фотодитазина» она более чем на порядок меньше (10–6,3 Моль/л). Еще большая разница, почти на полтора порядка, проявляется в клеточном монослое клеток CACO-2 (аденокарцинома толстого кишечника человека). Таким образом фотоактивность ИКДГ в среднем более чем на порядок величины меньше, чем препарат хлоринового ряда «Фотодитазина».

Изучение кинетических сигналов фотосенсибилизированной люминесценции синглетного кислорода в водных растворах исследуемых соединений показало, что квантовый выход генерации синглетного кислорода с 40% для безметалльной формы снижается почти в 4 раза (до 11%) для ИКДГ, что еще раз экспериментально подтверждает его низкую фототоксичность.

Эта остаточная фототоксичность обусловлена спектрально доказанным присутствием в препарате ИКДГ свободных оснований порфирина, избавиться от которых при синтезе иттербиевых комплексов технологически невозможно.

Выводы. Экспериментально подтверждена низкая фотохимическая активность Yb-комплекса 2,4-диметоксигематопорфирина IX. Показано, что введение в порфирины «перехватчиков» возбуждения синглетного кислорода в виде ионов иттербия резко снижает фотоактивность порфириновых комплексов.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА КОЖИ КРИТИЧЕСКИХ АНАТОМИЧЕСКИХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

Странадко Е.Ф., Рябов М.В.

ФГБУ «ГНЦ лазерной медицины ФМБА Российской Федерации», Москва.

Введение: Рак кожи является самой распространенной локализацией злокачественных новообразований, от 70 до 80% злокачественных опухолей кожи локализуются на голове, в первую очередь – на коже лица. Большая часть этих опухолей располагаются в так называемых критических локализациях: нос, веки, углы глаза, ушные раковины, наружный слуховой проход. Основными трудностями при традиционном лечении опухолей критических локализаций являются опасность нанесения косметических повреждений и развития функциональных нарушений, опасность возникновения инфекционных осложнений, кровотечения, грубых рубцов, постлучевого фиброза, невозможность повторного применения методики при неполном ответе опухоли и рецидивах. Фотодинамическая терапия это метод селективного разрушения опухолей различных локализаций с минимальным повреждением окружающих здоровых тканей, разрабатываемый и применяемый в ГНЦ Лазерной медицины ФМБА с 1992 г.

Материалы и методы: В ГНЦ лазерной медицины лечение методом ФДТ проведено 253 больным раком кожи критических анатомических локализаций, число опухолевых очагов у них превысило 500. Для ФДТ применялись различные фотосенсибилизаторы, в качестве источников света применялись лазеры разных типов. Лечение всем больным, даже с тяжелой сопутствующей патологией, проводилось в амбулаторных условиях.

Результаты: В результате лечения терапевтический эффект отмечен у всех больных. Полная резорбция опухолей достигнута у 96,2% больных первичном раком и у 73% больных при рецидивах после традиционного лечения. Достигнуты отличные косметические и функциональные результаты. Не отмечено развития грубых рубцов, кровотечения, инфекционных осложнений. Частота развития рецидивов в сроки до 5 лет составила 5 % для первичных опухолей и 12% – для рецидивных.

Выводы: Фотодинамическая терапия является эффективным, безопасным методом лечения рака кожи критических анатомических локализаций, в том числе при рецидивах рака после лечения традиционными методами. Данный метод может применяться амбулаторно у больных с тяжелой сопутствующей патологией, затрудняющей применение традиционных лечебных методик. Косметические и функциональные результаты ФДТ превосходят результаты,

достигаемые при использовании традиционных методов лечения рака.

ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ШЕЙКИ МАТКИ И ВУЛЬВЫ

Михалева Л.В., Рябов М.В., Странадко Е.Ф.

ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины им О.К. Скобелкина ФМБА РФ», Москва.

Предраковые заболевания шейки матки (CIN I-III) и вульвы (VIN I-III), особенно протекающие на фоне папилломавирусной инфекции, являются одной из причин заболевания раком шейки матки и вульвы.

Цель. Поиск и совершенствование органосохраняющих методов лечения данной патологии.

Материалы и методы. В ФГБУ ГНЦЛМ ФМБА фотодинамическая терапия предраковых заболеваний шейки матки и вульвы с различными способами использования фотосенсибилизатора (внутривенным и аппликационным) проведена 54 больным в возрасте от 35 до 67 лет. В зависимости от тяжести процесса лечение проводилось с системным введением фотосенсибилизатора или аппликационным. Было пролечено 12 пациенток с краурозом вульвы (VIN I – III) и 42 пациентки с диагнозом CIN I – III. В качестве фотосенсибилизатора использовались производные хлорина для в/в введения и гель на основе хлорина Е6 для аппликации. В качестве источника света использовался полупроводниковый лазер с длиной волны 662 нм. Лечение всем больным проводилось в амбулаторных условиях. Перед ФДТ проводилась комплексная терапия общими и местными противовоспалительными препаратами, при необходимости антибактериальными и противогрибковыми, а также средствами, ускоряющими регенерацию. Внутривенное введение фотосенсибилизатора применялось у пациенток с VIN III – у 1 и у больных с CIN II – III -5+13. Аппликационно использовали ФС у 11 пациенток с VIN I-II и у 5+19 пациенток с CIN I-II. При в/венном введении экспозиция составляла 2–2,5 часа, при аппликационном 2,5 – 3,5 часа.

Пациенткам с VIN I – III световое воздействие проводилось с применением световода с микролинзой. Больным с CIN I – III в 2 этапа: цервикальный канал облучали с использованием световода с цилиндрическим диффузором длиной 20–30 мм, поверхность шейки матки – световодом с микролинзой. Доза света составила 30–100 Дж/см² больным VIN и 80–200 Дж/см² больным с CIN. Контроль за лечением и оценка результатов осуществлялась через 3, 6, 12 месяцев по данным кольпоскопии, онкоцитологического исследования и анализа на ВПЧ. Результаты оценивались как полное излечение, частичное (снижение степени дисплазии) и без эффекта.

Результаты. У больных VIN I-III положительный клинический эффект достигнут в 91,7% случаев при наблюдении в сроки до 1 года. У больных CIN I-III с аппликационным введением ФС в первые 3–6 мес. полное излечение констатировано в 80%. При контрольном обследовании через 12 месяцев отмечено рецидивирование процесса у 66,7% в группе больных CIN II-III. При системном использовании ФС выздоровление наступало у 66,6% больных, рецидивирования через год не отмечалось.

Заключение. Фотодинамическая терапия предраковых заболеваний шейки матки и вульвы обеспечивает высокую эффективность в сочетании с возможностью проведения лечения в амбулаторных условиях без риска развития осложнений, имеет хорошие перспективы в качестве профилактики рака и как органосохраняющая операция.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

Странадко Е.Ф.¹, Малова Т.И.², Пономарев Г.В.³

¹ФГБУ «ГНЦ лазерной медицины им. О.К. Скобелкина ФМБА РФ», Москва;

²ООО «ВЕТА-ГРАНД», Москва;

³Институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Москва.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – это малоинвазивный щадящий органосохраняющий метод лечения различных заболеваний и, прежде всего, злокачественных опухолей. При ФДТ селективно накапливающийся в тканях с повышенным метаболизмом фотосенсибилизатор активируется путем локального облучения патологически измененных тканей светом с длиной волны, соответствующей длинноволновому пику поглощения фотосенсибилизатора. Возникающая в присутствии кислорода тканей фотодинамическая реакция вызывает генерацию синглетного и других активных форм кислорода, губительно действующих на опухолевые клетки, что приводит к резорбции опухоли. Действие активных форм кислорода проявляется путем прямого цитотоксического повреждения опухолевых клеток или путем деструкции питающих опухоль кровеносных сосудов. На сосудистый механизм приходится около 60% противоопухолевого действия ФДТ, на прямое цитотоксическое действие – около 30% и на иммунные механизмы – чуть больше 10%.

В настоящее время фотодинамическая терапия (ФДТ) признана альтернативным методом лечения злокачественных новообразований наряду с хирургическим, лучевым методом и химиотерапией. ФДТ открывает широкие возможности для различных лечебных воздействий радикального и паллиативного характера, когда другие методы лечения себя

уже исчерпали или вообще не применимы. Наш опыт ФДТ базируется на лечении более 1500 больных злокачественными новообразованиями различных локализаций. Наиболее доступными для ФДТ являются опухоли наружных локализаций. При раке кожи эффективность ФДТ близка к 100%, а число рецидивов после ФДТ на протяжении 5–7-летнего периода наблюдений, по нашим данным, не превышает 7% даже при лечении пациентов с множественными и обширными очагами рака кожи и рецидивами после традиционных методов лечения. Целью данного исследования явилось изучение возможности проведения и эффективность ФДТ рака висцеральных локализаций злокачественных опухолей: рака пищевода, рака легкого с поражением трахеи и крупных бронхов, рака большого дуоденального сосочка (БДС) и внепеченочных желчных протоков (ВЖП). Для ФДТ злокачественных опухолей на протяжении 27 лет мы использовали ряд отечественных и зарубежных фотосенсибилизаторов. Чаще всего применяли отечественные фотосенсибилизаторы, разрешенные для клинического применения: Фотогем, Фотосенс и Фотодитазин. В качестве источников света использованы лазеры российского производства с длиной волны 630 нм – для Фотогема, 670 нм – для Фотосенса, полупроводниковые лазеры на 662 нм – для Фотодитазина. Дозы световой энергии составляли 100–300 Дж/см² при поверхностном облучении, 100–300 Дж/см длины диффузора при внутрипросветном облучении трубчатых органов с использованием световодов с цилиндрическими диффузорами длиной 1–5 см.

При раке пищевода наше исследование заключалось в разработке метода полного разрушения опухоли при начальных стадиях рака или паллиативной эндоскопической ФДТ при распространенном опухолевом процессе с целью реканализации обтурированного просвета пищевода. Эндоскопическая ФДТ проведена 54 неоперабельным больным раком пищевода: у 2-х больных был рак I-II ст., но оба больных были расценены как неоперабельные из-за тяжелых сопутствующих заболеваний, у 2 больных был рецидив рака в пищеводно-кишечном и пищеводно-желудочном анастомозах с распространением на нижне-грудной отдел пищевода. У 47 больных выявлен распространенный обтурирующий ракшейного, средне- или нижне-грудного отделов пищевода III-IV стадии, в том числе у 4 больных после повторных реканализаций YAG-Ne лазером, и у 3 больных – рецидив рака средне-грудного отдела пищевода после химиолучевой терапии. У 54 больных проведено 82 курса ФДТ. При раке пищевода I-II ст. (2 больных) достигнута полная резорбция опухоли с длительностью безрецидивного периода более 1 года. Дисфагия при обтурирующих опухолях III-IV стадии уменьшилась у всех больных, а при контрольном рентгенологическом исследовании выявлено увеличение просвета пище-

вода до 1–1,5 см. Ликвидация дисфагии приводила к улучшению питания и прибавке веса тела. При сравнении эффективности ФДТ и реканализации стенозирующей опухоли YAG-Ne лазером оказалось, что ФДТ приводила к более длительной ремиссии (6–7 мес. против 3–4 мес.) за счет сосудистого механизма действия ФДТ, нарушающей кровоснабжение остаточной опухоли на длительный период времени.

Эндоскопическую ФДТ мы применили у 10 неоперабельных больных центральным раком легкого. У 9 больных был первичный рак легкого, причем у 5 из них с двухсторонним поражением обоих главных бронхов и трахеи. У 1 больного выявлен рецидив плоскоклеточного рака в культе левого главного бронха и терминальном отделе трахеи через 10 месяцев после расширенной пульмонэктомии и послеоперационной гамматерапии. 10 больным проведено 20 курсов ФДТ. Для 19 курсов мы использовали в качестве фотосенсибилизатора фотодитазин (глюкаминная соль хлорина е6): в дозе 0,6–0,7 мг/кг в 7 курсах ФДТ и 1 мг/кг в 12 курсах. Плотность мощности составила 100 Дж/см длины диффузора в 2 курсах, 150 Дж/см – в 4 курсах, 200 Дж/см – в 8 и 300 Дж/см – в 6 курсах ФДТ. Расстройство дыхания при обтурирующих опухолях трахеи и бронхов уменьшилось у всех больных. Эффект сохранялся 5–6 месяцев.

Проблема лечения больных со злокачественными новообразованиями большого дуоденального сосочка (БДС) и внепечёчных желчных протоков (ВЖП) актуальна и имеет большое социальное значение в связи с высокой летальностью после относительно редко выполнимой радикальной операции и выраженным снижением качества и продолжительности жизни пациентов после паллиативных, дренирующих операций. Отдалённые результаты хирургического лечения рака БДС и ВЖП также неутешительны: большинство больных погибает от прогрессирования заболевания, а 3–5-летний рубеж преодолевают не более 20–30 % больных, перенесших радикальную операцию. Большинство пациентов после ликвидации механической желтухи не получают специфического противоопухолевого лечения, что является одной из причин крайне низкой продолжительности их жизни. По статистическим данным средняя продолжительность их жизни составляет 4,5 месяца. Рядом авторов показан положительный эффект применения ФДТ. Комбинация дренирования желчных протоков и ФДТ обеспечивала выживаемость в течение года 75–85% больных. Целью нашего исследования в этой области было усовершенствование методики ФДТ неоперабельного рака БДС и ВЖП для улучшения качества и увеличения продолжительности жизни больных. При лечении неоперабельных больных раком БДС и ВЖП мы усовершенствовали методику проведения ФДТ. Для этого разработаны способы подведения лазерного излучения к различным отделам ВЖП, опреде-

лена целесообразность проведения повторных курсов ФДТ и длительность временного промежутка между ними для предупреждения опухолевого рестеноза и улучшения результатов лечения. Под нашим наблюдением находилось 79 больных раком БДС и ВЖП. У 29 больных применены паллиативные желчеотводящие операции и ФДТ (основная группа). 50 больным выполнялись только желчеотводящие операции (группа хронологического контроля). У всех больных при гистологической верификации диагноза выявлена аденокарцинома различной степени дифференцировки. В основной группе 3 больным раком БДС явления механической желтухи ликвидированы методом ФДТ, в результате которой произошла реканализация опухолевого стеноза и улучшение оттока желчи в двенадцатиперстную кишку (ДПК). В зависимости от локализации опухоли, наличия желчного свища и применяемого световода сеанс светового воздействия осуществляли под эндоскопическим или рентгено-телевизионным контролем. Применяли следующие способы подведения лазерного излучения:

- эндоскопическое поверхностное облучение опухоли БДС со стороны просвета ДПК световодом с торцевым диффузором;
- эндоскопическое внутрисветовое облучение терминального отдела общего желчного протока и БДС световодом с цилиндрическим диффузором длиной 2–4 см, введённого через устье БДС и ли папиллосфинктеротомическое отверстие; чрезфистульное внутрисветовое облучение световодом с цилиндрическим диффузором длиной 2–5 см с рентгено-контрастными метками при наличии желчного свища, наложенного ранее для декомпрессии билиарного тракта; интрастентальное облучение опухоли с использованием световода с цилиндрическим диффузором при стенозе ранее установленного для декомпрессии билиарного тракта стента; комбинированные способы.

Чрезфистульное облучение выполнено 13 (45%) пациентам, у которых ранее в качестве способа разрешения механической желтухи были выполнены хирургические вмешательства в объёме наружного дренирования желчных протоков.

Несмотря на относительно удовлетворительную переносимость процедуры больными, побочные реакции и осложнения наблюдались после 12 (23%) курсов ФДТ из 52: холангит – после 6 курсов, панкреатит – после 1, фибринозно-язвенный дуоденит – после 4, фотодерматит – после 1 курса с Фотосенсом. Все они купированы консервативными мероприятиями в течение 3–4 дней. Повторные курсы ФДТ проводили с интервалом от 3 мес. до 1 года. Прослежена продолжительность жизни всех пациентов основной и контрольной групп. Для оценки эффективности метода в зависимости от кратности курсов ФДТ больные

разделены на две группы: в первую группу вошли 15 пациентов (51,7%), которым был выполнен 1 курс ФДТ, во вторую группу вошли 14 больных (48,3%), которым было выполнено 2 и более курсов ФДТ в течение года. В первой группе медиана дожития составила 12,5 мес., во второй – 23 мес.

Выводы.

1. При распространенном раке внутренних органов результаты ФДТ по продолжительности жизни больных превосходят результаты паллиативных операций. Замедление темпов роста опухолей после паллиативной ФДТ и увеличение продолжительности жизни больных с остаточной опухолью обусловлено сосудистым механизмом действия ФДТ, в результате чего нарушается кровоснабжение опухоли, что обеспечивает длительную стабилизацию процесса.

2. Примененные фотосенсибилизаторы достаточно эффективны, однако предпочтительно использование фотодитазина, так как наряду с высокой эффективно-

стью при его использовании отмечается наименьшее количество побочных реакций и осложнений.

3. При раке БДС и ВЖП ФДТ в комбинации с желчеотводящими операциями является эффективным методом лечения неоперабельных больных раком этих локализаций, легко переносится больными и не сопровождается тяжёлыми осложнениями. ФДТ является оптимальным методом лечения соматически ослабленных больных, радикальное хирургическое лечение которым не показано или сопряжено с большим риском летального исхода.

4. Разработанные способы подведения лазерного излучения обеспечивают эффективное проведение ФДТ рака БДС и всех отделов ВЖП.

5. Для более успешного лечения больных раком БДС и ВЖП, не подлежащих радикальной операции, показано проведение повторных курсов ФДТ с интервалом 4–6 мес. Это улучшает качество и почти в 2 раза увеличивает продолжительность жизни пациентов.

КАЧЕСТВО. НАДЕЖНОСТЬ. ГАРАНТИЯ.

ВСЕ, ЧТО НЕОБХОДИМО ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

ОБОРУДОВАНИЕ

ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ



ЛАЗЕРНЫЕ ДИОДНЫЕ
АППАРАТЫ ЛАХТА-МИЛОН
(662нм, 635нм, 670нм)

ПРЕПАРАТЫ

ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ



ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ
НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ



Группа компаний МИЛОН
ООО «Квалитек»
ООО «МИЛОН лазер»
+7 (812) 9-700-900
info@milon.ru
www.milon.ru



ООО «РАДА-ФАРМА®»
тел.: +7 (495) 980-13-05
office@radapharma.ru
www.radapharma.ru



ФОТОДИТАЗИН® [fotoditazin]

фотосенсибилизатор хлоринового ряда

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

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



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

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

В соответствии с приказами МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ:

Приказ № 1629н от 29 декабря 2012 г.

«Об утверждении перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи»

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

ООО «ВЕТА-ГРАНД» 

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

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

e-mail: fotoditazin@mail.ru

 www.fotoditazin.com
www.фотодитазин.рф