

BIOMEDICAL PHOTONICS

BIOMEDICAL PHOTONICS –

научно-практический, рецензируемый, мульти-дисциплинарный журнал.

Выходит 4 раза в год.

Тираж – 1000 экз., ежеквартально.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.

Индексируется в международной реферативной базе данных Scopus.

Издательство «Агентство МОРЭ».

Москва, Хохловский пер., д. 9

Редакция:

Зав. редакцией	Иванова-Радкевич В.И.
Научный редактор	проф. Мамонтов А.С.
Литературный редактор	Моисеева Р.Н.
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, главный научный сотрудник 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 кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии им. Л.Л. Лёвшина Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Странадо Е.Ф., доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения лазерной онкологии и фотодинамической терапии ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К.Скобелкина ФМБА России»

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:

Russian 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 researcher in A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (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 of the department of Oncology, radiotherapy and plastic surgery named after L.L. Lyovshina in I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Stranadko E.Ph., Dr. Sci. (Med.), professor, chief of department of laser oncology and photodynamic therapy of State Research and Clinical Center of Laser Medicine named by O.K. Skobelcin of FMBA of Russia (Moscow, Russia)

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

Bolotine 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.

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.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Фотодинамическая репаративная регенерация кожи с применением наружного геля-фотосенсибилизатора на основе хлорина е6

О.С. Панова, В.В. Дубенский, В.В. Дубенский,
В.В. Петунина, М.А. Бейманова, Э.А. Санчес,
М.Л. Гельфонд, Б.В. Шилов, Р.Х. Белхароева 4

Фотодинамическая терапия экспериментальных опухолей различных морфологических типов с липосомальным борированным хлорином е6

О.Б. Абрамова, В.В. Дрожжина, Т.П. Чурикова,
Е.А. Козловцева, Л.М. Архипова,
М.А. Каплан, С.А. Иванов, А.Д. Каприн 12

Специализированная медицинская помощь пациентам со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области в Пензенском регионе России

М.В. Лебедев, Ю.А. Абдуллина, И.Ю. Захарова 23

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Возможности фотодинамической терапии при лечении злокачественных опухолей полости рта

Ю.А. Панасейкин, Е.В. Филоненко,
Ф.Е. Севрюков, В.Н. Капинус, В.В. Полькин,
П.А. Исаев, А.Д. Каприн, С.А. Иванов 32

ORIGINAL ARTICLES

Photodynamic reparative skin regeneration using application of photosensitizer gel based on chlorin e6

Panova O.S., Dubensky V.V., Dubensky V.V.,
Petunina V.V., Beimanova M.A., Sanches E.A.,
Gelfond M.L., Shilov B.V., Belkharoeva R.Kh. 4

Photodynamic therapy of the experimental tumors of different morphological types with liposomal boronated chlorin e6

Abramova O.B., Drozhzhina V.V., Churikova T.P.,
Kozlovtsceva E.A., Arkhipova L.M.,
Kaplan M.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D. 12

Specialized medical care for patients with malignant neoplasms of the maxillofacial area in the Penza region of Russia

Lebedev M.V., Abdullina Yu.A., Zakharova I.Yu. 23

REVIEWS OF LITERATURE

Possibilities of photodynamic therapy in the treatment of malignant tumors of the oral cavity

Panaseykin Y.A., Filonenko E.V.,
Sevrukov F.E., Kapinus V.N., Polkin V.V.,
Isaev P.A., Kaprin A.D., Ivanov S.A. 32

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ РЕПАРАТИВНАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ КОЖИ С ПРИМЕНЕНИЕМ НАРУЖНОГО ГЕЛЯ–ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА НА ОСНОВЕ ХЛОРИНА Е6

О.С. Панова¹, В.В. Дубенский², В.В. Дубенский², В.В. Петунина³, М.А. Бейманова⁴,
Э.А. Санчес⁵, М.Л. Гельфонд⁶, Б.В. Шилов³, Р.Х. Белхароева⁷

¹МЦК «Эклан», Москва, Россия

²ФГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

³ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ», Москва, Россия

⁵ФГБОУ ВО «Институт повышения квалификации» ФМБА, Москва, Россия

⁶КДЦ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург, Россия

⁷ФГБУ «9 ЛДЦ», Москва, Россия

Резюме

Представлены результаты изучения клинической эффективности коррекции инволюционных изменений кожи методом фотодинамической терапии (ФДТ) с применением геля-фотосенсибилизатора (ФС), активным веществом которого является трисмеглюминовая соль хлорина е6. Продемонстрированы данные флуоресцентной спектроскопии для контроля уровня флуоресценции ФС с целью определения оптимального времени его экспозиции. В исследовании оптимального времени экспозиции участвовали 80 пациентов с различным фототипом кожи. В исследовании эффективности ФДТ участвовали 42 пациента в возрасте 44–68 лет с признаками хроно- и фотостарения. Процедуру ФДТ выполняли путем облучения всей обрабатываемой ФС поверхности с плотностью мощности 100 мВт/см², световой дозой 120–140 Дж/см², длина волны лазерного излучения 660 нм, площадь светового пучка 400–800 см². Установлено, что экспозиция ФС в течение 10–20 мин дает наибольшую флуоресценцию и не зависит от фототипа кожи. Клинический эффект ФДТ достигнут у 85,7% пациентов, субъективных ощущений негативного характера не отмечалось. Показатели влагометрии увеличились на коже лица на 53%, достигнув контрольных значений у молодых здоровых добровольцев, на коже кистей рук – на 64%. Показатели эластометрии на коже лица и рук увеличились на 19% и 16%, соответственно. Таким образом, процедура ФДТ с ФС на основе хлорина е6 является эффективным методом коррекции инволюционных изменений кожи, приводит к выраженному клиническому эффекту, улучшает показатели влагометрии и эластометрии кожи и проходит без нежелательных местных реакций. При оптической когерентной томографии установлено увеличение упорядоченности коллагена.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, трисмеглюминовая соль хлорина е6, инволюционные изменения кожи, старение, оптическая когерентная томография, влагометрия, эластометрия.

Для цитирования: Панова О.С., Дубенский В.В., Дубенский В.В., Петунина В.В., Бейманова М.А., Санчес Э.А., Гельфонд М.Л., Шилов Б.В., Белхароева Р.Х. Фотодинамическая репаративная регенерация кожи с применением наружного геля-фотосенсибилизатора на основе хлорина е6 // Biomedical Photonics. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 4–11. doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-3-4-11

Контакты: Бейманова М.А., e-mail beimanova@mail.ru

PHOTODYNAMIC REPARATIVE SKIN REGENERATION USING APPLICATION OF PHOTOSENSITIZER GEL BASED ON CHLORIN E6

Panova O.S.¹, Dubensky V.V.², Dubensky V.V.², Petunina V.V.³, Beimanova M.A.⁴,
Sanchez E.A.⁵, Gelfond M.L.⁶, Shilov B.V.³, Belkharoeva R.Kh.⁷

¹MCCC "Eklan", Moscow, Russia

²FSBEI Tver State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tver, Russia

³FSAEI Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

⁴SBEI "MNPCDK DZM", Moscow, Russia

⁵FSBEI Post-Graduate Professional Education "Institute for Advanced Qualification", FMBA, Moscow, Russia

⁶FSBI N.N. Petrov NMRC of Oncology, Saint Petersburg, Russia

⁷Federal State Budgetary Institution "9 Medical Center", Moscow, Russia

Abstract

The results of a study of the clinical effectiveness of the correction of involutational changes in the skin by the method of photodynamic therapy (PDT) with the use of a photosensitizer gel (PS), the active substance of which is the trismeglumine salt of chlorin e6, are presented. The data of fluorescence spectroscopy for monitoring the level of PS fluorescence in order to determine the optimal time of its exposure are demonstrated. The study of the optimal exposure time involved 80 patients with different skin phototypes. The study of the effectiveness of PDT involved 42 patients aged 44–68 years with signs of chrono- and photoaging. The PDT procedure was performed by irradiating the entire surface treated with the PS with a power density of 100 mW/cm², a light dose of 120–140 J/cm², a laser radiation wavelength of 660 nm, and a light beam area of 400–800 cm². It was found that exposure to PS for 10–20 min gives the highest fluorescence and does not depend on the skin phototype. The clinical effect of PDT was achieved in 85.7% of patients; there were no negative subjective sensations. Moisture metrics increased on the skin of the face by 53%, reaching the control values in young healthy volunteers, on the skin of the hands - by 64%. Elastometry indicators on the skin of the face and hands increased by 19% and 16%, respectively. Thus, the PDT procedure with PS based on chlorin e6 is an effective method for correcting involutational changes in the skin, leads to a pronounced clinical effect, improves the parameters of skin moisture measurement and elastometry, and passes without undesirable local reactions. Optical coherence tomography showed an increase in collagen ordering.

Keywords: optical coherence tomography, moisture measurement, elastometry, photodynamic therapy, photosensitizer, involutational changes in the skin, aging, trismeglumine salt of chlorin e6.

For citations: Panova O.S., Dubensky V.V., Dubensky V.V., Petunina V.V., Beimanova M.A., Sanches E.A., Gelfond M.L., Shilov B.V., Belkharoeva R. Kh. Photodynamic reparative skin regeneration using application of photosensitizer gel based on chlorin e6, *Biomedical Photonics*, 2021, T. 10, No. 3, pp. 4–11 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2021–10–3–4–11

Contacts: Beimanova M.A., e-mail beimanova@mail.ru

Введение

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – метод лечения, основанный на применении лекарственных препаратов–фотосенсибилизаторов (ФС) и лазерного излучения с длиной волны, соответствующей пику поглощения ФС. Несмотря на то, что исследования в области применения ФДТ ведутся уже много лет, применение этого метода в эстетической медицине и дерматовенерологии сдерживалось отсутствием достаточно эффективных топических нетоксичных препаратов, не имеющих сильного местно–раздражающего эффекта. Появление ФС для местного применения и источников излучения для активации ФС на основе сверхярких светодиодов открыло новые пути решения актуальных проблем дерматовенерологии и косметологии [1–3].

Возникающая в результате фотохимической реакции цитотоксичность приводит к некрозу или апоптозу клетки. Как правило, в ситуациях, когда происходит окислительная деструкция митохондрий, наблюдается апоптоз, при разрушении стенки клеток преобладает некроз. После повреждения реакция организма направлена на удаление либо остатков клетки после апоптоза, либо поврежденной ткани и восстановление окружающих структур после некроза. Каскад цитотоксических и воспалительных реакций, как и ме-

ханизмы восстановления повреждений в настоящее время изучены достаточно подробно [1, 4, 5].

Наиболее часто ФДТ применялась в онкологии, в связи с чем механизм ее действия изучен лучше всего при лечении пациентов с онкологическими заболеваниями. Постепенно в литературе накапливались данные о своеобразном «побочном» эффекте от ФДТ у онкологических больных в виде осветления кожных покровов, повышения эластичности кожи, исчезновения мелких морщин, что послужило поводом к использованию метода с целью коррекции инволюционных изменений кожи [1, 4–6].

Цель исследования: изучить клиническую эффективность ФДТ с применением ФС, активным веществом которого является трисмеглюминовая соль хлорина е6, как метода коррекции инволюционных изменений кожи. Оценка эффективности ФДТ проводилась по изменениям физиологических показателей кожи с помощью эластометрии, влагометрии.

Материалы и методы

Организация исследования. Исследование проведено на базе отделения дерматологической онкологии и лазерной хирургии Центральной клиники РАН, Медицинского центра косметической коррекции «ЭКЛАН», РНИМУ им Н.И. Пирогова, ГБУЗ «Москов-

ский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» (г. Москва), клинической базы отделения дерматологии и венерологии с курсом косметологии Тверского государственного медицинского университета Минздрава России (г. Тверь) «Профессорская клиника».

Пациенты и добровольцы, участвующие в исследовании. Дизайн исследования включал два самостоятельных направления. Первое направлено на установление оптимального времени экспозиции геля, содержащего хлорин еб, методом флуоресцентной спектроскопии у здоровых добровольцев (80 человек). У них же были измерены показатели эластиметрии.

Таблица 1

Общая медико-социальная характеристика обследованных лиц

Table 1

Combined medical and social assessment of the patients

Показатели Results	Группа I, n=42 Group I, n=42	Группа II, n=80 Group II (n=80)	Уровень значимости различий Differences significance value
Возраст, лет Age, years	54 (48–62)	32 (25–38)	<0,001
Пол (мужчины/женщины) Sex (male/female)	10/32	18/62	0,87
Вредные привычки Cacoethes			
Курение Smoking	28 (67)	33 (41)	0,008
Употребление алкоголя Alcohol ingestion	31 (73)	55 (69)	0,56
Употребление сладкого/мучного Sweet/farinaceous food ingestion	40 (95)	47 (59)	<0,001
Гиподинамия Sedentary lifestyle	13 (31)	20 (25)	0,044
Сопутствующая патология Comorbidity			
Сердечно-сосудистые заболевания Cardiovascular disease	40 (95)	22 (28)	<0,001
Заболевания мочеполовой системы Diseases of genitourinary system	3 (7)	17 (21)	0,046
Заболевания эндокринной системы Diseases of endocrine system	16 (38)	6 (8)	<0,001
Заболевания опорно-двигательной системы Diseases of musculoskeletal system	25 (60)	5 (6)	<0,001
Заболевания пищеварительной системы и печени Gastrointestinal and hepatic diseases	26 (62)	34 (43)	0,042
Глазные болезни Eye diseases	14 (33)	29 (36)	0,75
Отягощенный аллергоанамнез Positive allergic anamnesis	19 (45)	24 (30)	0,09
Дерматологические характеристики Dermatologic characteristics			
Фототип кожи Skin phototype			
2-й 2 nd	32 (76)	58 (73)	0,09
3-й 3 rd	7 (17)	14 (18)	0,91
4-й 4 th	3 (7)	8 (10)	0,60

трии и влагометрии, которые послужили референтными значениями во втором направлении исследования.

Второе направление заключалось в коррекции инволюционных изменений кожи методом ФДТ с ФС на основе хлорина еб. В исследованиях участвовали 42 пациента, из них 32 женщины и 10 мужчин в возрасте 44–68 лет, средний возраст 54 ± 5 года, с признаками хроно- и фотостарения.

Медико-социальная характеристика участников исследования представлена в табл. 1. Наблюдалось различие в показателях и частоте состояний, косвенно ассоциированных с возрастом, снижение активности образа жизни, более высокая частота сопутствующих заболеваний отличали пациентов от добровольцев. Частотные веса типов кожи не имели достоверных различий.

Фотосенсибилизатор. Для ФДТ использовали гель-фотосенсибилизатор, активным веществом которого является трисмеглюминовая соль хлорина еб, получаемая путем экстракции хлорофилла А из морской микроводоросли спироулины и его последующего химического превращения по оригинальной технологии. Торговое название препарата: гель «Хлодерм» («Chloderm»), содержащий в качестве действующей субстанции 0,2% Chlorophyllin – CI 75810. Фирма производитель: ООО «Ареал», Россия (декларация ответственности ЕАЭС № RU Д-РУ. АЮ18.В.08190).

Дизайн исследования. Одномоментное поперечное в случае изучения оптимального времени экспозиции геля с ФС у здоровых добровольцев. Открытое проспективное в случае изучения эффективности ФДТ для коррекции инволюционных изменений кожи.

Критерии включения в исследование эффективности ФДТ:

- возраст обследуемых 40 и старше;
- наличие симптомов фотостарения кожи;
- желание участвовать в исследовании, подтвержденное наличием информированного согласия испытуемого.

Критерии исключения:

- наличие у пациентов сопутствующей патологии в стадии декомпенсации;
- беременность и период лактации;
- тяжелые инфекционные процессы (ВИЧ-инфекция, туберкулез, сифилис, прогрессирующее течение вирусных гепатитов В и С);
- другое местное лечение, параллельное проведение других омолаживающих процедур;
- эпилепсия в анамнезе;
- заболевания, сопровождающиеся повышенной кожной фоточувствительностью, порфирия или ранее выявленная чувствительность к порфиринам; прием фотосенсибилизирующих препаратов;

- добровольный отказ испытуемых от участия в исследованиях.

Этические аспекты исследования. Клиническое исследование проведено в соответствии с законодательно-нормативными требованиями и с общими принципами, изложенными в Международных этических правилах проведения биомедицинских исследований с участием человека (Совет международных медицинских научных организаций, 2002 г.); в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики (Международная конференция по гармонизации, 1996 г.) и с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (в редакции, одобренной 64-й Генеральной Ассамблеей ВМА, Форталеа, Бразилия, октябрь 2013 г.). Каждый из участников подписывал добровольное информированное согласие.

Методика спектроскопического исследования. На очищенную кожу наносили гель с ФС. В интервале экспозиции препарата от 5 до 30 мин каждые 5 мин удаляли с краевого участка кожи часть геля и проводили флуоресцентную спектроскопию с целью оценки интенсивности флуоресценции ФС. Использовалась установка «Спектр-Кластер» (регистрационное удостоверение № ФС Р2011/10331 от 31.03.2011 г.).

Методика ФДТ. ФС наносили на предварительно очищенную и высушенную кожу лица сплошь, а на труднодоступные области – ватной палочкой. ФС выдерживали под пленкой 15 мин, затем смывали водой с гелем/пенкой для умывания, тщательно очищая поры от ФС. Далее одновременно, фронтально на расстоянии 5–10 см от ламп проводили облучение всей обрабатываемой поверхности лазерным аппаратом «Маска» (серия ЛАТУС–Т, ООО «Аткус», Россия) с плотностью мощности 100 мВт/см^2 , световой дозой $120\text{--}140 \text{ Дж/см}^2$. Длина волны лазерного излучения соответствовала 660 нм, площадь светового пучка – $400\text{--}800 \text{ см}^2$.

Для оценки клинической эффективности метода оценивали объективные параметры путем измерения влажности и эластометрии кожи. Использовали аппарат Multi Skin Test 900, имеющий датчики для контроля следующих функциональных показателей кожи: увлажнение (гидрометрия) – датчик увлажненности (метод корнеометрии), позволяющий оценить содержание воды в роговом слое кожи; эластичность – датчик эластичности (метод кутометрии) позволяет объективно измерить эластичность кожи. Референтными значениями служили показатели состояния кожи здоровых добровольцев.

Методика оптической когерентной томографии (ОКТ). Кросс-поляризационная модификация ОКТ (КП–ОКТ) позволяла дополнительно к стандартной информации о структуре кожного покрова получать информацию о свойствах ткани по отношению к депо-

ляризации света. Для количественной оценки диагностических КП–ОКТ изображений с целью характеристики состояния коллагена использовали интегральный фактор деполяризации (ИФД) [9–11]. Величина ИФД тем ниже, чем реже и разрозненнее пучки коллагена в коже.

Статистическая обработка результатов. Статистическая обработка результатов проведена при помощи пакета программ «Statistica for Windows 6.0». Данные были представлены в виде медианы и интерквартильного разброса для количественных показателей и рассчитанной частоты для качественных показателей. Для оценки различия средних в попарно несвязанных выборках применяли U–критерий Манна–Уитни, множественные сравнения выполняли при помощи H–критерий Краскалла–Уоллиса (сравнение данных трех выборок). Для проверки достоверности различий качественных переменных использовали критерий хи–квадрат. Если достигнутый уровень значимости различий не превышал 0,05, их считали достоверными [12].

Результаты

Спектроскопическое исследование времени экспозиции ФС у здоровых добровольцев. Сравнительный анализ с применением критерия Краскалла–Уоллиса позволил сделать вывод о различной интенсивности флуоресценции геля в зависимости от типа кожи (табл. 2). Однако при каждом типе кожи максималь-

ные показатели флуоресценции регистрировались при экспозиции ФС в течение 15 мин. После 20 мин показатели флуоресценции снижались ($p < 0,05$) во всех трех группах наблюдения, различающихся по фототипу кожи. При дальнейшем увеличении времени экспозиции показатели флуоресценции в группах значимо не отличались ($p > 0,05$). Таким образом, превышение воздействия дольше 15 мин было признано нецелесообразным.

Исследование эффективности ФДТ. Клинический эффект ФДТ был достигнут у 85,7% пациентов (36 человек), видимых изменений не отмечалось в 14,3% случаев (6 человек). Нежелательных кожных реакций или ухудшения состояния кожи не было зарегистрировано. Субъективными ощущениями негативного характера процедура ФДТ не сопровождалась. Полученный эстетический эффект после проведенных процедур был подтвержден объективными методами исследований, такими как влагометрия, эластометрия, и выражался в разглаживании мелких морщин, повышении эластичности и гидратации кожных покровов. С учетом разницы медианных значений показателей влагометрии увеличились на коже лица на 53%, на коже кистей рук – на 64%. При этом по влагометрии на коже лица после ФДТ не было выявлено различия при сравнении с группой контроля (здоровые добровольцы), а на коже рук различия после терапии оказались статистически значимыми.

Таблица 2

Показатели флуоресценции геля–фотосенсибилизатора в зависимости от времени экспозиции при разных фототипах кожи, Me (Q25% – Q75%), усл. ед.

Table 2

Fluorescence of the photosensitizer gel depending on exposure time on different skin phototypes, Me (Q25% – Q75%), arbitrary units

Время экспозиции геля–фотосенсибилизатора (мин) Time of exposition of photosensitizer gel (minutes)	Флуоресценция фотосенсибилизатора Fluorescence of photosensitizer			Уровень значимости различий показателя флуоресценции Differences of fluorescence significance value
	II фототип кожи (n=58) Skin phototype II (n=58)	III фототип кожи (n=14) Skin phototype III (n=14)	IV–V фототипы кожи (n= 8) Skin phototypes IV–V (n=8)	
5	1,35 (1,29–1,38)	2,0 (1,66–2,09)	1,48 (1,17–1,69)	H=7,3 (p=0,026)
10	1,67 (1,55–1,72)	2,29 (1,95–2,31)	2,10 (2,04–2,19)	H=7,2 (p=0,027)
15	1,95 (1,88–1,99)	2,50 (1,92–2,61)	2,60 (2,06–2,72)	H=6,8 (p=0,032)
20	1,67 (1,55–1,69)	2,29 (1,98–2,34)	2,04 (1,78–2,18)	H=9,3 (p=0,009)
25	1,47 (1,39–1,52)	1,88 (1,76–1,98)	1,69 (1,55–1,74)	H=7,2 (p=0,027)
30	1,32 (1,27–1,48)	1,65 (1,55–1,69)	1,63 (1,58–1,70)	H=6,9 (p=0,032)

Таблица 3

Сравнительная оценка влагометрии и эластометрии в виде Me (Q25% – Q75%), усл. ед.

Table 3

Comparative assessment of moisture measurements and elastometry presented as Me (Q25% – Q75%), arbitrary units

Показатели, единицы измерения Results, units of measurement	Группа I Group I		p ₁	Группа II (здоровые лица) Group II (healthy)	p ₂	p ₃
	До лечения Before therapy	После лечения After therapy				
Кожа лица Facial skin						
Влагометрия (корнеометрия) Moisture measurement (corneometry)	32 (29–34)	49 (44–53)	0,017	52 (46–58)	0,011	0,22
Эластометрия Elastometry	0,52 (0,48–0,56)	0,62 (0,48–0,65)	0,034	0,65 (0,59–0,70)	0,032	0,54
Кожа кистей рук Hands skin						
Влагометрия (корнеометрия) Moisture measurement (corneometry)	28 (25–31)	46 (40–51)	0,009	53 (48–55)	0,012	0,047
Эластометрия Elastometry	0,38 (0,32–0,41)	0,44 (0,40–0,49)	0,029	0,49 (0,47–0,53)	0,027	0,09

Таблица 4

Сравнительная оценка показателей интегрального фактора деполяризации в виде Me (Q25% – Q75%), ед.

Table 4

Comparative assessment of integral depolarization factor results presented as Me (Q25% – Q75%), units

Показатели, единицы измерения Results, units of measurement	Группа I Group I		p ₁	Группа II (здоровые) Group II (healthy)	p ₂	p ₃
	До лечения Before therapy	После лечения After therapy				
ИФД кожи лица Integral depolarization factor of facial skin	0,02 (0,01–0,02)	0,05 (0,02–0,06)	0,016	0,09 (0,07–1,00)	0,001	0,008
ИФД кожи кистей рук Integral depolarization factor of hands skin	0,03 (0,01–0,03)	0,05 (0,02–0,06)	0,044	0,08 (0,08–0,09)	0,007	0,15

Примечание: p₁ – разница между показателями до и после лечения; p₂ – между показателями до лечения и здоровыми лицами; p₃ – между показателями после лечения и здоровыми лицами.

Note: p₁ – the difference between results before and after treatment; p₂ – the difference between results before treatment and healthy respondents; p₃ – the difference between results after treatment and healthy respondents.

Показатели эластометрии на коже лица и рук увеличились на 19% и 16% соответственно, что было сопоставимо с показателями эластометрии у здоровых добровольцев (табл. 3).

Количественная обработка данных КП–ОКТ изображений, полученных при мониторинге ФДТ, показала упорядочивание коллагеновых волокон после терапии (табл. 4).

Динамика изменения величины ИФД во время КП–ОКТ после курса ФДТ, проведенного пациентке 55 лет, представлена на рис. 1. Видно, что после курса ФДТ ОКТ–сигнал в ортогональной поляризации возрастает, что указывает на возрастание количества

упорядоченного коллагена в исследуемой коже, и, следовательно, свидетельствует об успешности проводимого курса лечения.

Визуальные изменения состояния кожи у двух пациенток после проведения курса ФДТ демонстрируют рис. 2–3.

Заключение

Установлено, что наибольшую флуоресценцию дает экспозиция геля-фотосенсибилизатора на основе хлорина е6 при всех фототипах кожи в течение 10–20 мин, пиковое значение флуоресценции отмечено на 15–й минуте воздействия.

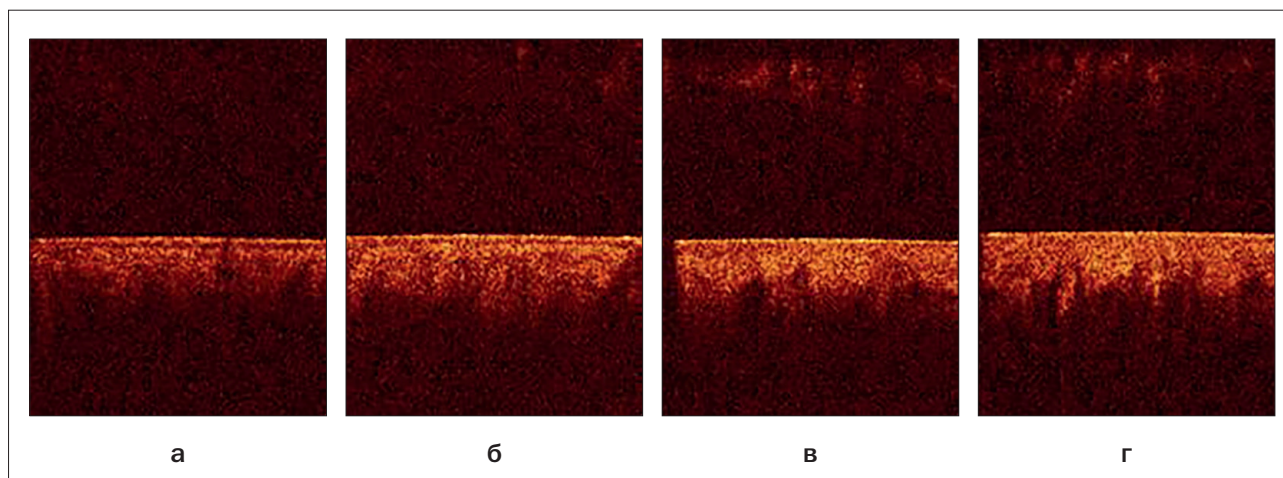


Рис. 1. Клинический пример эффекта ФДТ, проиллюстрированный визуализацией сигнала КП–ОКТ:

- а – до курса ФДТ;
б – через 2 нед после курса ФДТ;
в – через 4 нед после курса ФДТ;
г – через 8 нед после курса ФДТ.

Fig. 1. Clinical example of the PDT effect illustrated by visualization of the cross-polarized-OCT signal:

- а – before the PDT course;
б – 2 weeks after the PDT course;
в – 4 weeks after PDT course;
г – 8 weeks after the PDT course.



Рис. 2. Состояние кожи лица пациентки 49 лет:

- а – до курса ФДТ;
б – через 8 нед после курса ФДТ.

Fig. 2. The condition of the facial skin of the patient, 49 years old:

- а – before the PDT course;
б – 8 weeks after the PDT course.

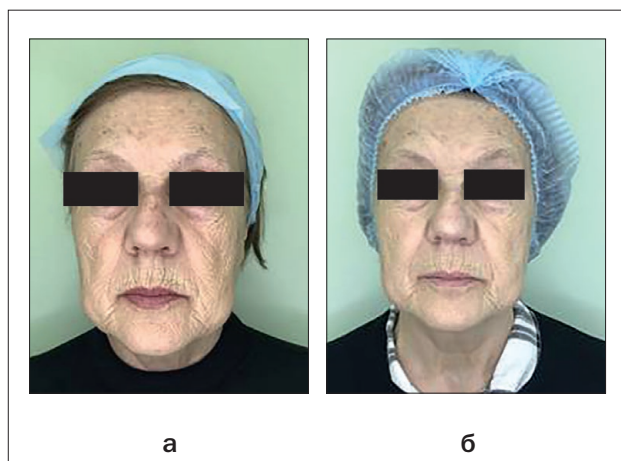


Рис. 3. Состояние кожи лица пациентки 66 лет:

- а – до курса ФДТ;
б – через 8 нед после курса ФДТ.

Fig. 3. The condition of the facial skin of the patient, 66 years old:

- а – before the PDT course;
б – 8 weeks after the PDT course.

Проведение ФДТ с наружным гелем-фотосенсибилизатором на основе хлорина е6 с целью коррекции возрастных изменений кожи лица и кистей приводит к выраженному клиническому эффекту у 85,7% пациентов. При этом объективно изменяются показатели влагометрии и эластометрии. При когерентной томографии

установлено увеличение количества упорядоченного коллагена. Ухудшения состояния и нежелательных реакций на коже не зарегистрировано. Полученные данные клинического исследования у 42 пациентов указывают на эффективность применения ФДТ с наружным гелем-фотосенсибилизатором при хроностарении кожи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Touma D.J., Gilchrist B.A. Topical photodynamic therapy: a new tool in cosmetic dermatology//Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery. 2003 – Vol. 22. – P. 124–30.
2. Панова О.С., Санчес Е.А., Кацалап С.Н. и др. Возможности фотодинамической терапии в решении эстетических проблем//XIV Междунар. конгр. эстетической медицины: тез. докл./Секция: Квантовые, плазменные технологии и радиосистемы в решении эстетических проблем. М. – 2015.
3. Дубенский В.В., Муравьева Е.С., Некрасова Е.Г. Эффективность фотодинамической терапии при ограниченных формах псориаза//Молодежь и медицинская наука: материалы V межвузовской науч.-практ. конф. молодых ученых. – Тверь, 2018. – С. 315–316.
4. Странадко Е.Ф. Основные этапы развития фотодинамической терапии в России//Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2015. – № 1. – С. 3–10.
5. Фотодинамическая терапия/Под ред. М.П. Голдмана; пер. с англ. под общей ред. В.А. Виссарионова. – М.: ООО «Рид Элсивер», 2010.
6. Philipp-Dormston W.G. Photodynamic therapy for aesthetic-cosmetic indications//G. Ital. Dermatol. Venereol. – 2018 – Vol. 153, № 6. – P. 817–826. DOI: 10.23736/S0392–0488.18.05982–5
7. Лукьянец В.А. Поиск новых фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии//Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013 – Т. 2, № 3. – P. 3–16.
8. Владимиров В.В., Карагедян А.Д., Санчес Е.А. Коррекция возрастных изменений кожи лица методом воздействия электромагнитного излучения полихроматического красного света в диапазоне 618–633 нм (промежуточные результаты)//Клиническая дерматология и венерология. – 2015 – Т. 14, № 3. – С. 22–28.
9. Петрова Г.А., Дерпалюк Е.Н., Гладкова Н.Д., Петрова К.С. Прижизненное исследование морфологии кожи методом оптической когерентной томографии в норме при патологических состояниях: новая медицинская технология. – Н. Новгород: ГОУ ВПО НижГМА Розздрава; ФГУ ЦНИКВИ. – 2008.
10. Optical Coherence Tomography/Eds W. Drexler, J.G. Fujimoto. – Berlin: Springer. – 2008 – P. 591.
11. Kiseleva E., Kirillin M., Feldchtein F. et al. Differential diagnosis of human bladder mucosa pathologies in vivo with cross-polarization optical coherence tomography//Biomedical Optics Express. – 2015. – Vol. 6, N 4. – P. 1464–1476.
12. Harris M., Taylor G. Medical statistics made easy. – London: Taylor and Francis. – 2006 – P. 114.

REFERENCES

1. Touma D.J., Gilchrist B.A. Topical photodynamic therapy: a new tool in cosmetic dermatology. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 2003, Vol. 22, pp. 124–30.
2. Panova O.S., Sanchez E.A., Katsalap S.N. et al. Possibilities of photodynamic therapy in solving aesthetic problems. *XIV International. Congr. Aesthetic medicine: thesis/Section: Quantum, plasma technologies and radio systems in solving aesthetic problems*, 2015. (in Russian)
3. Dubensky V.V., Muravyeva E.S., Nekrasova E.G. The effectiveness of photodynamic therapy in limited forms of psoriasis. *Youth and medical science: materials of the V interuniversity scientific and practical conference of Young scientists*, 2018, pp. 315–316. (in Russian)
4. Stranadko E.F. The main stages of the development of photodynamic therapy in Russia. *Photodynamic therapy and Photodiagnosics*, 2015, No. 1, pp. 3–10. (in Russian)
5. Photodynamic therapy/Edited by M.P. Goldman; translated from English. under the general editorship of V.A. Vissarionov. *reed Elsilver LLC*, 2010.
6. Philipp-Dormston W.G. Photodynamic therapy for aesthetic-cosmetic indications. *G. Ital. Dermatol. Venereol.*, 2018, Vol. 153 (6), pp. 817–826. DOI: 10.23736/S0392–0488.18.05982–5
7. Lukyanets V.A. Search for new photosensitizers for photodynamic therapy. *Photodynamic therapy and photodiagnosics*, 2013, Vol. 2 (3), pp. 3–16. (in Russian)
8. Vladimirov V.V., Karagedyan A.D., Sanchez E.A. Correction of age-related skin changes by the method of exposure to electromagnetic radiation of polychromatic red light in the range of 618–633 nm (intermediate results). *Clinical dermatology and venereology*, 2015, Vol. 14 (3), – pp. 22–28. (in Russian)
9. Petrova G.A., Derpalyuk E.N., Gladkova N.D., Petrova K.S. Lifetime study of skin morphology by optical coherence tomography in normal pathological conditions: new medical technology. State Educational Institution of Higher Professional Education Nizhny Novgorod State Medical Academy of Roszdrav, FGU CNIKVI, 2008.
10. Optical Coherence Tomography/Eds W. Drexler, J.G. Fujimoto. – Berlin: Springer, 2008, p. 591.
11. Kiseleva E., Kirillin M., Feldchtein F. et al. Differential diagnosis of human bladder mucosa pathologies in vivo with cross-polarization optical coherence tomography. *Biomedical Optics Express*, 2015, Vol. 6 (4) 4, pp. 1464–1476.
12. Harris M., Taylor G. Medical statistics made easy. – London: Taylor and Francis, 2006, p. 114.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ТИПОВ С ЛИПОСОМАЛЬНЫМ БОРИРОВАННЫМ ХЛОРИНОМ Е6

О.Б. Абрамова, В.В. Дрожжина, Т.П. Чурикова, Е.А. Козловцева, Л.М. Архипова,
М.А. Каплан, С.А. Иванов, А.Д. Каприн

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

Резюме

Обобщены результаты исследований эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) с использованием нового отечественного фотосенсибилизатора липосомального борированного хлорина е6 после его парентерального введения (внутрибрюшинное и внутривенное). Противоопухолевую эффективность препарата оценивали на моделях перевивных опухолей: саркома М-1 и альвеолярный рак печени РС-1 у крыс, меланома В16 и карцинома Эрлиха у мышей. Опухоли перевивали подкожно в область бедра животных. Цель исследования состояла в определении оптимальных режимов ФДТ, позволяющих добиться максимального противоопухолевого эффекта до 21 сут после проведения ФДТ. Терапию проводили под контролем накопления фотосенсибилизатора в опухолевой и окружающих тканях бедра, осуществляя подбор доз препарата и параметров лазерного излучения (плотность энергии и плотность мощности). Эффективность терапии оценивали по следующим параметрам: торможение роста опухоли, процент животных с полной регрессией опухоли, коэффициент абсолютного прироста опухоли у животных с продолженным ростом. Результаты исследований показали, что отечественный фотосенсибилизатор липосомальный борированный хлорин е6 обладает высокой противоопухолевой активностью *in vivo*. При экспериментальном исследовании фотосенсибилизатора при определенных режимах ФДТ получен максимальный противоопухолевый эффект (полная регрессия опухоли у 100% животных) до 21 сут после проведения ФДТ на всех использованных опухолевых моделях.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фармакокинетика, лазер, липосомальный борированный хлорин е6, саркома М-1 крыс, альвеолярный рак печени РС-1 крыс, меланома В16 мышей, карцинома Эрлиха мышей.

Для цитирования: Абрамова О.Б., Дрожжина В.В., Чурикова Т.П., Козловцева Е.А., Архипова Л.М., Каплан М.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Фотодинамическая терапия экспериментальных опухолей различных морфологических типов с липосомальным борированным хлорином е6 // Biomedical Photonics. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 12–22. doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-3-12-22

Контакты: Абрамова О.Б., e-mail: olyabramova@gmail.com

PHOTODYNAMIC THERAPY OF THE EXPERIMENTAL TUMORS OF DIFFERENT MORPHOLOGICAL TYPES WITH LIPOSOMAL BORONATED CHLORIN E6

Abramova O.B., Drozhzhina V.V., Churikova T.P., Kozlovtsceva E.A., Arkhipova L.M.,
Kaplan M.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D.

A.Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia

Abstract

The article summarizes the results of studies of the effectiveness of photodynamic therapy using a new domestic photosensitizer liposomal borated chlorin e6 (LBC) after its parenteral administration (intraperitoneal and intravenous). Antitumor efficacy was evaluated in rats with M-1 sarcoma and PC-1 alveolar liver cancer and mice with B16 melanoma and Ehrlich's carcinoma, which were transplanted subcutaneously into the thigh area of the animals. The aim of the study was to determine the optimal regimes of photodynamic therapy that would allow achieving the maximum antitumor effect up to 21 days after the photodynamic therapy. The therapy was carried out under the control of the accumulation of the photosensitizer in the tumor and surrounding tissues of the thigh by selecting the doses of the drug and the parameters of laser radiation (energy density and power density). The effectiveness of therapy was assessed by the inhibition of tumor growth, by the percentage of animals with complete tumor regression, by the absolute growth rate in animals with continued tumor growth compared to controls. The results of our studies have shown that the domestic photosensitizer liposomal borated chlorin e6 has high antitumor activity *in vivo*. In an experimental study of the photosensitizer under certain PDT modes, the maximum antitumor effect (complete tumor regression in 100% of animals) was obtained up to 21 days after PDT in all tumor models used.

Keywords: photodynamic therapy, pharmacokinetics, laser, liposomal borated chlorin e6, rat sarcoma M-1, rat alveolar cancer liver PC-1, mouse melanoma B16, mouse Ehrlich's carcinoma.

For citations: Abramova O.B., Drozhzhina V.V., Churikova T.P., Kozlovtsceva E.A., Arkhipova L.M., Kaplan M.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Photodynamic therapy of the experimental tumors of different morphological types with liposomal boronated chlorin e6, *Biomedical Photonics*, 2021, T. 10, No. 3, pp. 12–22 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2021–10–3–12–22

Contacts: Abramova O.B., e-mail: olyabramova@gmail.com

Введение

Проблема борьбы со злокачественными новообразованиями остается приоритетной для современного общества. Возможности клинической онкологии значительно увеличились с внедрением метода фотодинамической терапии (ФДТ), и в настоящее время она успешно занимает свое место в лечении онкологических пациентов [1, 2]. ФДТ – эффективный метод лечения, проводимый с использованием современных полупроводниковых лазеров и препаратов – фотосенсибилизаторов (ФС). ФС селективно накапливаются в ткани опухолей и при локальном воздействии лазерного облучения генерируют образование синглетного кислорода и других активных радикалов, оказывающих цитотоксический эффект на опухоль. Реализация эффектов ФДТ напрямую зависит от того, в каких структурах опухолевого узла ФС накопился во время проведения сеанса терапии. Мишенями фотохимических воздействий являются многие клеточные структуры: клеточные мембраны, митохондрии и микротрубочки. По мере прогрессирования повреждения мембран могут наблюдаться и другие электролитные нарушения, цитокиновые реакции, обусловленные стимуляцией продукции фактора некроза опухоли, активацией макрофагов, лейкоцитов и лимфоцитов. Сублетальное повреждение клеток посредством вовлечения многих сигнальных систем может индуцировать апоптоз. Кроме прямого цитотоксического воздействия на опухолевые клетки важную роль в деструкции новообразования могут играть и не прямые эффекты, такие как ишемический некроз вследствие повреждения эндотелия кровеносных сосудов и тромбоза [3, 4].

Для дальнейшего совершенствования метода ФДТ требуется поиск новых ФС, обладающих более высокой фотоактивностью, опухолетропностью, способностью к возбуждению в ближнем инфракрасном диапазоне спектра. Необходимо создавать безопасные лекарственные средства, обеспечивающие достаточный терапевтический эффект при минимальном повреждении окружающих тканей и отсутствии общетоксического действия. Большой интерес в качестве ФС вызывают производные ряда хлорофилла [5–8]. Ведутся активные работы по созданию новых форм хлориновых ФС, например, путем конъюгации существующих форм ФС с липосомами, что расширяет спектр их возможностей. Они проявляют на поря-

док большую световую токсичность при отсутствии темновой токсичности, повышают селективность накопления в опухоли, что увеличивает эффективность ФДТ при использовании меньших доз ФС [9–16].

Борированный хлорин еб – оригинальный отечественный препарат, обладающий как фотоактивными свойствами, так и может быть использован для лучевой терапии, в частности для нейтрон-захватной терапии (НЗТ). В ФС был введен бор, обладающий нейтрон-захватными свойствами. Кроме того, при модификации ФС путем присоединения борных кластеров к тетрапиррольному макроциклу существенно оптимизировались свойства противоопухолевого препарата. Механизм действия борированных производных хлорина еб включает глубокое проникновение в липидный бислой мембраны клеток благодаря свойствам борного полиэдра, что обеспечивает необратимое повреждение опухолевых клеток благодаря индукции первичного некроза. Таким образом синтезированный борированный хлорин еб позволяет проводить ФДТ и при необходимости дополнить ее НЗТ. Экспериментальные исследования, проведенные с борированным хлорином еб, свидетельствовали о его хороших фотоактивных свойствах и низкой токсичности [17–21].

Целью исследования являлось обобщение результатов экспериментальных исследований по изучению противоопухолевой эффективности новой лекарственной формы на основе борированного хлорина еб – липосомального борированного хлорина еб (ФС ЛБХ) на различных моделях опухолей: саркома М–1 и альвеолярный рак печени РС–1 крыс, меланома В16 и карцинома Эрлиха мышей.

Материалы и методы

В качестве ФС использовали липосомальный борированный хлорин еб.

В Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН был синтезирован (патент РФ № 2406726) препарат – борированный хлорин еб (рис. 1).

В ГОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова на кафедре фармацевтической технологии и фармакологии на основе борированного хлорина еб была разработана и синтезирована новая лекарственная форма мембраноактивного ФС для ФДТ и НЗТ «Борхлорин липосомальный лиофилизат», используемый для приготовления раствора для инъекций.

(13 (1)-N-{2- [N- (клозо-монокарбадодекаборат-1этил) метил]
аминоэтил} амид-15 (2), 17 (3) – диметилового эфира хлорина е6

(The patent of the Russian Federation № 2406726)
(13 (1)-N – {2 [N – (closo-monocarbadodecaborate-1ethyl) methyl]
aminoethyl} amide-15 (2), 17 (3) – dimethyl ether chlorin e6

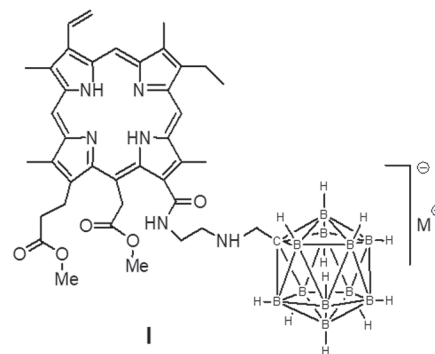


Рис. 1. Структурная формула борированного хлорина е6.
Fig. 1. The structural formula of boronated chlorin e6.

Состав липосомальной формы: борхлорин/лецитин 1:200 и лецитин/холестерин 3:1, обеспечивает включение борхлорина на уровне 99%, ПЭГ-ДГФА, приемлемый размер липосом 185 ± 10 нм и значение pH 6,9 [12].

Препарат животным вводили интраперитонеально и внутривенно. В качестве экспериментальных моделей опухолей использовали саркому М-1 и альвеолярный рак печени РС-1 крыс, меланому В16 и карцинома Эрлиха мышей. Работа выполнена с соблюдением международных рекомендаций по проведению исследований с использованием лабораторных животных.

Исследования эффективности ФДТ саркомы М-1 (62 крысы) и альвеолярного рака печени РС-1 (42 крысы) проведены на беспородных крысах массой тела 150–180 г. Опухоли перевивали под кожу в область бедра в виде кусочков опухоли донора. В опыт животных с саркомой М-1 включали на 7–9 день, когда пальпируемая опухоль достигала в диаметре 0,7–1,0 см, животных с РС-1 – на 11–13 сутки, при достижении опухолью диаметра от 1,2 до 1,6 см.

Исследование эффективности ФДТ меланомы В16 проводили на 183 мышах-гибридах первого поколения F1 (CBA x C₅₇BL/6j) с массой тела 20 г. Меланому перевивали мышам в виде клеточной суспензии объемом 0,10–0,15 мл. В опыт мышей включали на 4–5 день, когда диаметр опухоли достигал 0,4–0,6 см. Эффективность ФДТ карциномы Эрлиха изучали на беспородных мышах (n=87). Для воспроизведения солидной опухоли асцитическую жидкость от мышей-доноров по 0,05 мл вводили подкожно в область бедра. Мышей включали в опытную группу на 4 сутки после перевивки, когда диаметр опухоли достигал размера 0,8–1,0 см.

Контролем служили животные-опухоленосители, которые не подвергались воздействию ФДТ. Дизайн исследования представлен в табл. 1.

Лекарственно-световой интервал, то есть время от момента введения ФС до облучения лазером, был

определен на основании данных фармакокинетических исследований, проведенных методом лазерной флуоресцентной диагностики на установке ЛЭСА-01-«Биоспек». Облучение проводилось при высоком уровне накопления ФС в опухоли и максимальном индексе контрастности опухоль/окружающая ткань.

Источником лазерного излучения служил полупроводниковый лазерный аппарат «Аткус-2» производства ЗАО «Полупроводниковые приборы» (Санкт-Петербург, Россия) с длиной волны излучения 662 ± 1 нм. Диаметр светового пятна составлял 1,0–2,0 см.

Животные во время облучения находились под общим тиопенталовым наркозом. Тиопентал натрия вводили внутривенно: мышам по 0,03 мл 1,25% раствора на 10 г массы тела; крысам по 0,2 мл 2,5% раствора на 100 г массы животного.

Объем опухоли измеряли: до проведения ФДТ (V_0) и на 3, 7, 10, 14 и 21 сутки (V_t) после терапии.

Эффективность ФДТ оценивали в соответствии с рекомендациями Фармакологического комитета по предклинической апробации препаратов [22] по параметрам:

1. Коэффициент абсолютного прироста опухоли (K).

Для этого сначала вычисляли объемы опухолей по формуле:

$$V = \frac{1}{6} \pi * d_1 * d_2 * d_3 \quad (1), \text{ где:}$$

d_1, d_2, d_3 – три взаимно перпендикулярные диаметры опухоли;

V – объем опухоли в см³.

K рассчитывали по формуле:

$$K = \frac{V_t - V_0}{V_0} \quad (2), \text{ где:}$$

V_0 – объем опухоли до воздействия;

V_t – объем опухоли в определенный срок наблюдения.

Таблица 1
Схема экспериментов
Table 1
Experimental design

Опухоль / Tumor	Тест-система / Test system	Доза ФС мг/кг / PS dose mg/kg	Метод введения / Method of administration	Параметры облучения / Irradiation parameters	
				Е Дж/см ² / E J/cm ²	Ps Вт/см ² / Ps W/cm ²
Саркома М-1 / Sarcoma M-1	крысы / rats	0,75	Интраперитонеально / Intraperitoneal	150	0,25
		1,25			
		2,5			
		5,0			
Альвеолярный рак печени РС-1 / Alveolar liver cancer RS-1	крысы / rats	2,5	Интраперитонеально / Intraperitoneal	150	0,25
		5,0			
Меланома В16 / Melanoma B16	мыши / mice	5,0	Интраперитонеально / Intraperitoneal	150	0,25
		5,0		150	0,51
		5,0		300	0,44
		7,5		150	0,51
		7,5		30	0,44
		10,0		150	0,25
		10,0		150	0,51
		10,0		300	0,44
Карцинома Эрлиха / Ehrlich Carcinoma	мыши / mice	0,7	Интраперитонеально / Intraperitoneal	100	0,51
		1,25		100	0,51
		2,5		100	0,28
		2,5		100	0,51
Карцинома Эрлиха / Ehrlich Carcinoma	мыши / mice	1,25	Внутривенно / Intravenous	150	0,51
		2,5		100	0,51

2. Торможение роста опухоли (ТРО,%) рассчитывали по формуле:

$$TPO \% = \frac{V_k - V_o}{V_k} * 100 \% \quad (3), \text{ где:}$$

V_k – средний объем опухоли в контрольной группе;

V_o – средний объем опухоли в опытной группе.

3. Процент животных в группе с полной регрессией опухоли (ПР,%) ($K = -1,00$). За ПР опухоли принимали отсутствие видимой и пальпируемой опухоли.
4. В некоторых исследованиях определяли процент излеченных животных: отсутствие рецидивирования опухоли в течение 90 суток после ФДТ.

Статистическую обработку результатов исследований проводили в компьютерной программе «Statistica» непараметрическими методами для независимых групп (описательная статистика, значимость различий признаков). Оценку статистической значимости различий сравниваемых признаков в группах проводили с помощью метода U теста Манна-Уитни (Mann-Whitney U test). Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Саркома М-1

Уровень высокого и максимального накопления препарата в опухоли и самый высокий индекс контрастности наблюдался через 3–3,5 ч, данный интервал является оптимальным для проведения лазерного облучения. При проведении ФДТ в оптимальные сроки с плотностью энергии лазерного воздействия (Е) 150 Дж/см² и плотностью мощности (Ps) 0,25 Вт/см² были подобраны дозы ФС, при введении которых наблюдался максимальный противоопухолевый эффект: ПР опухоли у 100% животных на 21 сутки после ФДТ (см. рис. 2, табл. 2).

Максимальный противоопухолевый эффект получен при внутривенном введении ФС ЛБХ в малой дозе 1,25 мг/кг массы тела (табл. 2).

При наблюдении за животными до 90 суток после ФДТ с примененной дозой ЛБХ 1,25 мг/кг массы тела рецидив наблюдался у 10% крыс. Излеченность у 100% животных получена с дозой ФС 2,5 мг/кг массы тела при тех же параметрах лазерного воздействия ($E=150$ Дж/см² и $Ps=0,25$ Вт/см²) (табл. 2) [23].

РС-1

Исходя из проведенных фармакокинетических исследований, самый высокий индекс контрастности

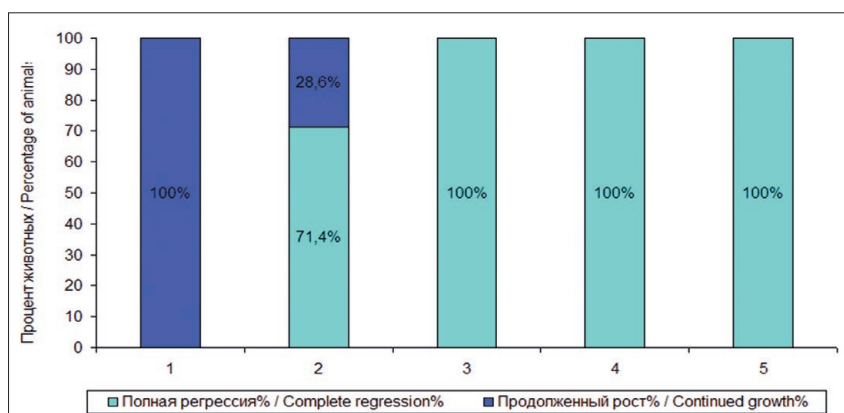


Рис. 2. Эффективность ФДТ на 21 сутки в группе животных с саркомой М-1 при использовании разных доз ФС ЛБХ (мг/кг массы тела): 1 – контроль; 2–0,75; 3–1,25; 4–2,5; 5–5,0.

Fig. 2. Efficiency of PDT on the 21st day in the group of animals with sarcoma M-1 when using different doses of PS LBC (mg/kg of body weight): 1– control; 2–0.75; 3–1.25; 4–2.5; 5–5.0.

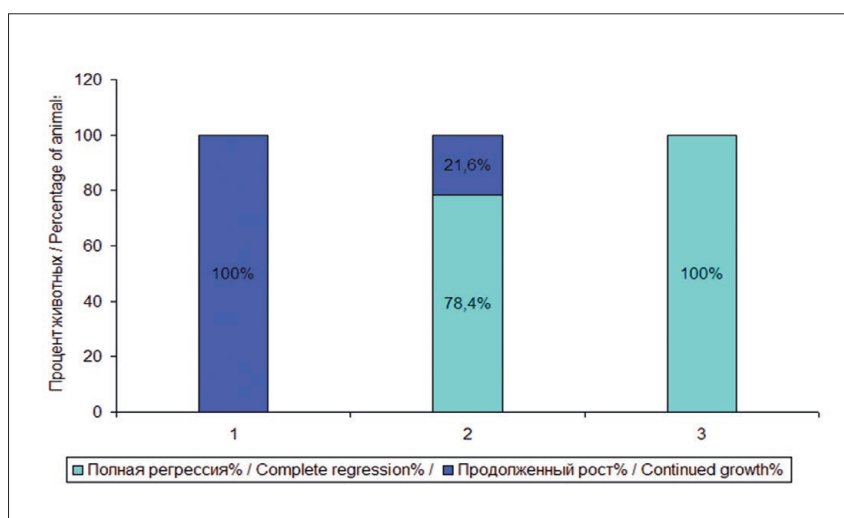


Рис. 3. Эффективность ФДТ на 21 сутки в группе животных с РС-1 при использовании разных доз ФС ЛБХ (мг/кг массы тела): 1 – контроль; 2–2,5; 3–5,0.

Fig. 3. The effectiveness of PDT on day 21 in the group of animals with PC-1 when using different doses of PS LBC (mg/kg of body weight): 1 – control; 2–2.5; 3–5.0.

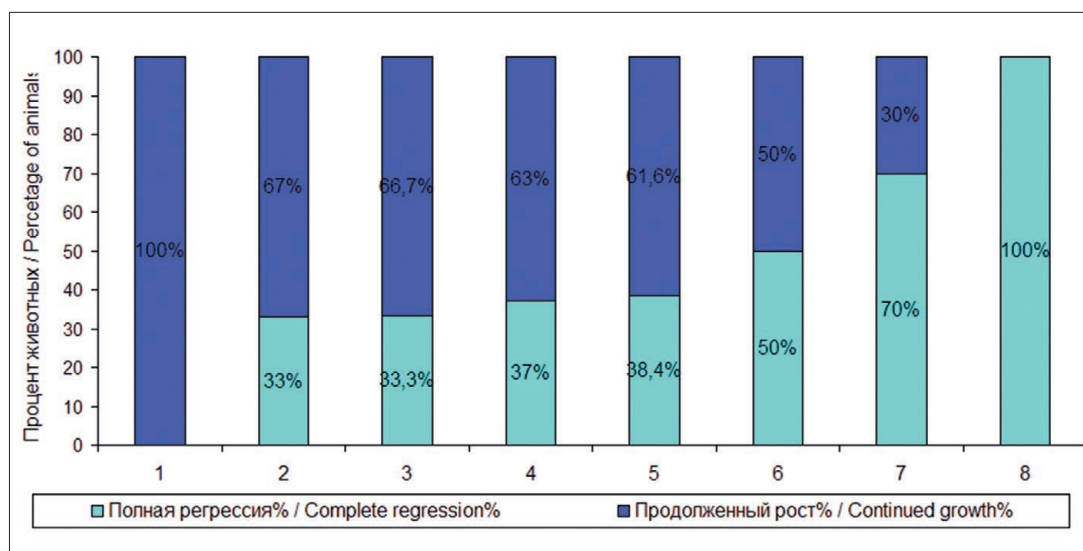


Рис. 4. Эффективность ФДТ на 21 сутки в группе животных с меланомой В16 при использовании разных доз ФС ЛБХ и с разными параметрами облучения: 1 – контроль; 2–2,5 мг/кг; 150 Дж/см²; 0,51 Вт/см²; 3–5,0 мг/кг; 100 Дж/см²; 0,51 Вт/см²; 4–5,0 мг/кг; 150 Дж/см²; 0,44 Вт/см²; 5–5,0 мг/кг; 300 Дж/см²; 0,44 Вт/см²; 6–5,0 мг/кг; 300 Дж/см²; 0,25 Вт/см²; 7–10 мг/кг; 150 Дж/см²; 0,25 Вт/см²; 8–10 мг/кг; 300 Дж/см²; 0,44 Вт/см².

Fig. 4. Efficiency of PDT with different doses of PS LBC and different irradiation parameters on the 21st day in the group of animals with melanoma B16: 1 – control; 2–2.5 mg/kg; 150 J/cm²; 0.51 W/cm²; 3–5.0 mg/kg; 100 J/cm²; 0.51 W/cm²; 4–5.0 mg/kg; 150 J/cm²; 0.44 W/cm²; 5–5.0 mg/kg; 300 J/cm²; 0.44 W/cm²; 6–5.0 mg/kg; 300 J/cm²; 0.25 W/cm²; 7–10 mg/kg; 150 J/cm²; 0.25 W/cm²; 8–10 mg/kg; 300 J/cm²; 0.44 W/cm².

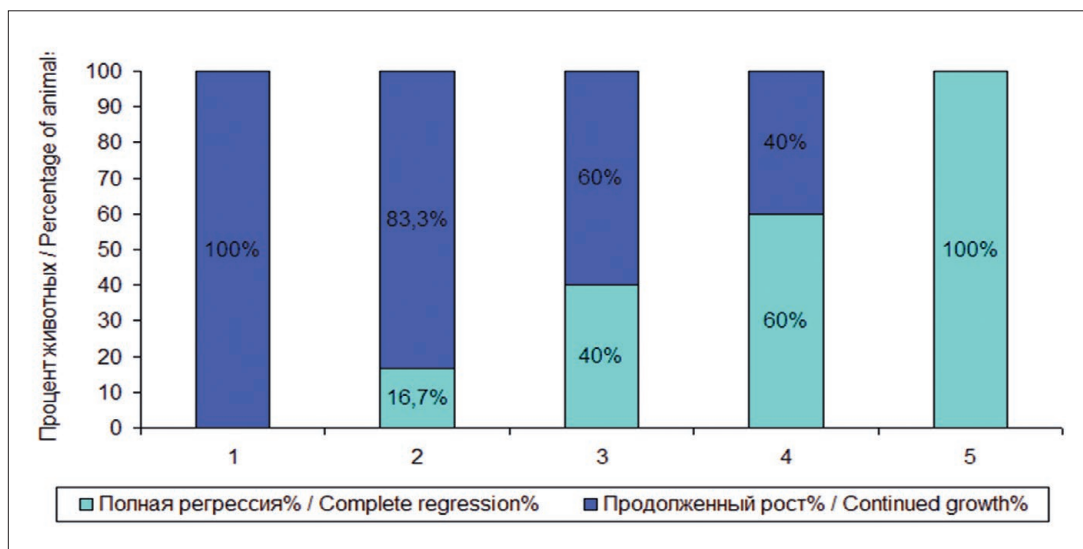


Рис. 5. Эффективность ФДТ при интраперитонеальном введении разных доз ФС ЛБХ и с разными параметрами облучения на 21 сутки в группе животных с карциномой Эрлиха: 1 – контроль; 2–0,70 мг/кг; 100 Дж/см²; 0,51 Вт/см²; 3–1,25 мг/кг; 100 Дж/см²; 0,51 Вт/см²; 4–2,5 мг/кг; 100 Дж/см²; 0,28 Вт/см²; 5–2,5 мг/кг; 100 Дж/см²; 0,51 Вт/см².

Fig. 5. Efficiency of PDT with different doses of PS LBC (intraperitoneal administration) and different irradiation parameters on day 21 in the group of animals with Ehrlich's carcinoma: 1 – control; 2–0,70 mg/kg; 100 J/cm²; 0,51 W/cm²; 3–1,25 mg/kg; 100 J/cm²; 0,51 W/cm²; 4–2,5 mg/kg; 100 J/cm²; 0,28 W/cm²; 5–2,5 mg/kg; 100 J/cm²; 0,51 W/cm².

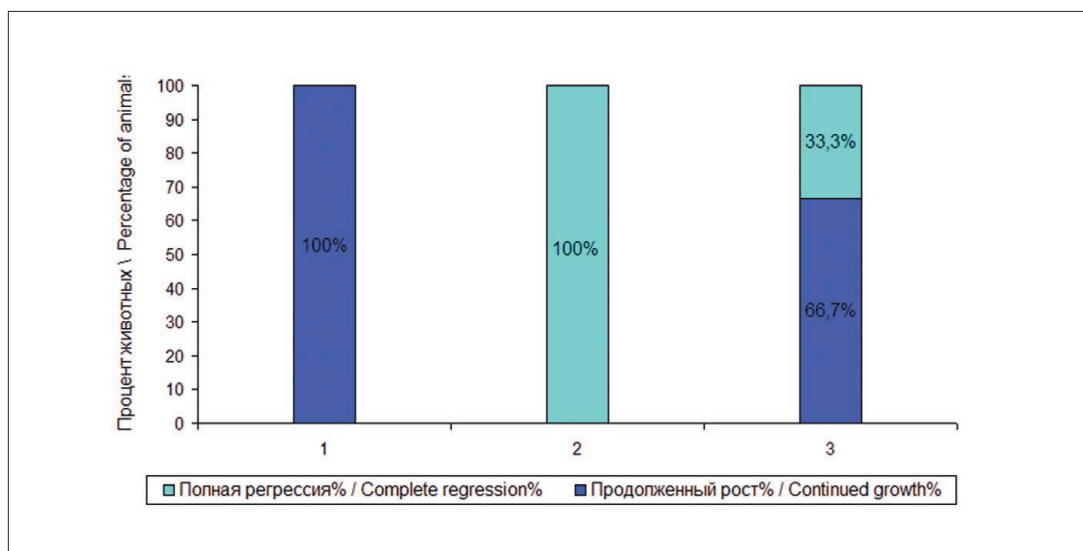


Рис. 6. Эффективность ФДТ при внутривенном введении разных доз ФС ЛБХ и с разными параметрами облучения на 21 сутки в группе животных с карциномой Эрлиха: 1 – контроль; 2–1,25 мг/кг; 150 Дж/см²; 3–2,5 мг/кг; 100 Дж/см².

Fig. 6. Efficiency of PDT with different doses of PS LBC (intravenous administration) and different irradiation parameters on the 21st day in a group of animals with Ehrlich's carcinoma: 1 – control; 2–1,25 mg/kg; 150 J/cm²; 3–2,5 mg/kg; 100 J/cm².

наблюдали через 2,5 ч, то есть это время проведения лазерного облучения было оптимальным. Несмотря на значительный первоначальный размер опухоли и ее агрессивность, при интраперитонеальном введении ФС ЛБХ после ФДТ был получен максимальный противоопухолевый эффект: ПР опухоли у 100% животных при наблюдении до 21 суток после воздействия ($E=150$ Дж/см² и $P_s=0,25$ Вт/см²) (рис. 3, табл. 3).

Значительный ингибирующий эффект, заключающийся в ПР опухоли у 78,4% животных, был получен при введении ФС в дозе 2,5 мг/кг массы тела. Максимально эффективная доза ФС, приводящая к ПР опухоли РС-1 у 100% животных до 21 суток исследования после ФДТ ($E = 150$ Дж/см² и $P_s = 0,25$ Вт/см²) с ФС ЛБХ, составляла 5,0 мг/кг массы тела (табл. 2) [24, 25].

Таблица 2

Динамика роста перевивных опухолей после ФДТ с ФС ЛБХ в разных дозах и при различных параметрах лазерного излучения
Table 2

Dynamics of the growth of transplanted tumors after PDT with liposomal boronated chlorin e6 at different doses and at different parameters of laser radiation

№	Схема опыта / The experiment scheme	1. Коэффициент прироста опухоли (К) / The coefficient of tumor growth (K); 2. Торможение роста опухоли (ТРО,%) / Tumor growth inhibition (TGI,%); 3. Процент животных с полной регрессией опухоли (ПР, %) / The percentage of animals with complete tumor regression (CR,%) 4. Процент излеченных животных (90 сут)/ Percentage of animals healed (90 days)					
		Время исследования после ФДТ / Time of research after PDT					
		3 сут / 3 days	7 сут / 7 days	10 сут / 10 days	14 сут / 14 days	21 сут / 21 days	90 сут / 90 days
Саркома М–1 крыс / rat Sarcoma M-1 (Е=150 Дж/см ² / J/cm ² ; Ps=0,25 Вт/см ² / W/cm ²)							
1.	0,75 мг/кг/ 0,75 mg/kg	ПР/CR=100%				К / К=0,19±0,57* ТРО / TGI=94,0% ПР / CR=85,7%	ПР/CR=71,4%
2.	1,25 мг/кг/ 1,25 mg/kg	ПР/CR=100%					ПР/CR=90,0%
3.	2,5 мг/кг / 2,5mg/kg	ПР/CR=100%					
Контроль(К)/ Control (K)		К/К=1,28 ±0,23	К/К=6,97 ±1,25	К/К= 12,82±2,41	К/К=20,36±3,65	К/К= 52,54±10,56	**
Альвеолярный рак печени РС–1 крыс / rat Alveolar liver cancer RS–1 (Е=150 Дж/см ² / J/cm ² ; Ps=0,25 Вт/см ² / W/cm ²)							
1.	2,5 мг/кг / 2,5 mg/kg	ПР/CR=100%			К / К=0,57±0,31* ТРО / TGI=98,1% ПР / CR=85,7%	К / К= 2,74±1,99* ТРО / TGI=91,4% ПР / CR=78,4%	**
2.	5,0 мг/кг / 5,0 mg/kg	ПР/CR=100%					**
Контроль (К) / Control (K)		К/К=0,48 ± 0,10	К/К=1,94 ± 0,40	К/К=4,96 ± 0,84	К/К=10,41 ±1,62	К/К=23,25 ±6,26	**
Меланома В16 мышей / mouse Melanoma В16							
1.	10,0 мг/кг; 150 Дж/см ² ; 0,25 Вт/см ² / 10,0 mg/kg; 150 J/cm ² ; 0,25 W/cm ²	ПР/CR=100%		К/К=0,68±1,19 ТРО/TGI=87,8% ПР/CR=80,0 %	К/К=1,76±1,76 ТРО/TGI=88,4% ПР/CR=70,0%	К/К=6,44±6,64* ТРО/TGI=89,0% ПР/CR=70,0%	**
2.	10,0 мг/кг; 300 Дж/см ² ; 0,44 Вт/см ² / 10,0 mg/kg; 300 J/cm ² ; 0,44 W/cm ²	ПР/CR=100%					**
Контроль (К) / Control (K)		К/К=0,57 ±0,20	К/К=2,01 ±0,54	К/К=4,74 ±1,02	К/К=12,89±4,58	К/К= 53,17±13,06	**
Карцинома Эрлиха мышей (интраперитонеальное введение) / mouse Ehrlich carcinoma (intraperitoneal administration) (Е=100 Дж/см ² / J/cm ²)							
1.	1,25 мг/кг 150 Дж/см ² / 1,25 mg/kg 150 J/cm ²	ПР/CR=100%					**
2.	2,5 мг/кг 100 Дж/см ² / 2,5 mg/kg 100 J/cm ²	ПР/CR=100%				К/К=0,72 ± 0,39* ТРО/TGI=92,4% ПР/CR=66,7%	**
Контроль (К) / Control (K)		К/К=2,44 ± 0,64	К/К=4,43 ± 0,96	К/К=7,87 ± 1,83	К/К=15,41±5,03	К/К=32,32±12,55	**

№	Схема опыта / The experiment scheme	1. Коэффициент прироста опухоли (К) / The coefficient of tumor growth (K); 2. Торможение роста опухоли (ТРО,%) / Tumor growth inhibition (TGI,%); 3. Процент животных с полной регрессией опухоли (ПР, %) / The percentage of animals with complete tumor regression (CR,%) 4. Процент излеченных животных (90 сут)/ Percentage of animals healed (90 days)					
		Время исследования после ФДТ / Time of research after PDT					
		3 сут / 3 days	7 сут / 7 days	10 сут / 10 days	14 сут / 14 days	21 сут / 21 days	90 сут / 90 days
Карцинома Эрлиха мышей (внутривенное введение) / mouse Ehrlich carcinoma (intravenous administration) (Ps=0,51 Вт/см ² / W/cm ²)							
1,25 мг/кг 150 Дж/см ² / 1,25 mg/kg 150 J/cm ²		ПР/CR=100%					**
2,5 мг/кг 100 Дж/см ² / 2,5 mg/kg 100 J/cm ²		ПР/CR=100%				K/K=0,72 ± 0,39* ТРО/TGI=92,4% ПР/CR=66,7%	**
Контроль (К) / Control (K)		K/K=2,44 ± 0,64	K/K=4,43 ± 0,96	K/K=7,87 ± 1,83	K/K=15,41±5,03	K/K=32,32±12,55	**

Примечание:

* – коэффициент абсолютного прироста опухоли в опыте достоверно ниже по сравнению с контролем (p < 0,05);

** – нет данных (замеры объемов опухолей заканчивали на 21 сутки после ФДТ, поскольку на этот срок в контроле начинался падеж животных и дальнейшее сравнение перестает быть корректным. На 90 сутки выживших животных во всех контрольных группах не было, соответственно расчет ТРО не проводили).

Notes:

* – the coefficient of absolute tumor growth in the experiment is significantly lower than in the control (p < 0,05);

** – no data (measurements of tumor volumes were done on day 21 after PDT, since at this time the deaths of animals started in the control and further comparison ceased to be correct. On day 90, there were no surviving animals in any control groups, so the calculation of TGI was not performed.)

Таблица 3

Динамика роста саркомы М-1 крыс после ФДТ с интраперитонеальным введением борированного хлорина е6

Table 3

Dynamics of M-1 sarcoma growth in rats after PDT with intraperitoneal injection of boronated chlorin e6

№	Схема проведения ФДТ / PDT scheme	1. Коэффициент прироста опух. (K) / The coefficient of tumor growth (K); 2. Торможение роста опухоли (TPO, %) / Tumor growth inhibition (TGI,%); 3.Процент животных с полной регрессией опухоли (ПР, %) / The percentage of animals with complete tumor regression (CR,%)					
		Время исследования после ФДТ / Time of research after PDT					
		3 сут / 3 days	7 сут / 7 days	10 сут / 10 days	14 сут / 14 days	21 сут / 21 days	
(E=150 Дж/см ² / J/cm ² ; Ps=0,25 Вт/см ² / W/cm ²)							
1.	1,25 мг/кг / 1,25 mg/kg	K / K= -0.88±0,12* TPO / TGI = 99,4% ПР / CR = 95,0%	K / K= -0.76±0,17* TPO / TGI = 98,2% ПР / CR = 90,0%	K / K = 0,14±0,60* TPO / TGI = 96,5% ПР / CR = 80,0%	K / K = 3.14±1,99* TPO / TGI = 93,3% ПР / CR = 75.0%	K / K = 25,86±11,10* TPO / TGI = 86,1% ПР / CR = 50,0%	
1.	2,5 мг/кг / 2,5 mg/kg	ПР/CR=100%					K / K = 0,30 ± 1,30* TPO / TGI = 99,4% ПР / CR = 92,0%
2.	5,0 мг/кг / 5,0 mg/kg	ПР/CR=100%					
Контроль (K) / Control (K)		K / K = 1,42 ± 0,18	K / K = 8,20 ± 1,14	K / K = 16,44 ± 2,22	K / K = 26,96 ± 3,91	K / K = 61,54 ± 9,73	

Меланома В16

Меланома одна из самых агрессивных опухолей. Было поставлено большое количество опытов с разными дозами ФС, различными параметрами лазерного излучения и соответствующим контролем в каждой опытной серии. Результаты не были стабильными, особенно при малых дозах ФС и низких величинах параметров лазерного излучения. При увеличении дозы ФС и параметров лазерного излучения наблюдалась наиболее выраженная и стойкая регрессия опухоли (рис. 4, табл. 4).

Согласно результатам фармакокинетических исследований установлено оптимальное время проведения лазерного облучения: через 2,0 ч после введения ФС. Максимальный противоопухолевый эффект был получен с дозой ФС 10,0 мг/кг массы тела и параметрах лазерного излучения $E = 300 \text{ Дж/см}^2$ и $P_s = 0,44 \text{ Вт/см}^2$ (табл. 2) [26].

Карцинома Эрлиха

Интраперитонеальное введение. Оптимальное время проведения лазерного облучения после введения ФС ЛБХ в дозе 2,5 мг/кг массы тела наступает через 1,5 ч. Противоопухолевый эффект зависит от дозы ФС и параметров лазерного излучения (рис. 5, табл. 5).

Максимальный противоопухолевый эффект, приводящий к ПР карциномы Эрлиха у 100% животных до 21 суток после ФДТ, проявляется при внутрибрюшинном введении ФС в дозе 2,5 мг/кг массы тела и параметрах лазерного излучения $E=100 \text{ Дж/см}^2$ и $P_s=0,51 \text{ Вт/см}^2$. На 90 сутки после терапии получен высокий уровень излеченности животных (80% случаев) (табл. 2).

Внутривенное введение. Оптимальное время проведения лазерного облучения после внутривенного введения ФС ЛБХ в дозе 2,5 мг/кг массы тела наступает через 30–75 мин (рис. 6, табл. 6).

Максимальная эффективность терапии животных с карциномой Эрлиха отмечалась при дозе ФС 1,25 мг/кг массы тела, плотности энергии 150 Дж/см^2 и плотности мощности $0,51 \text{ Вт/см}^2$ лазерного излучения. При увеличении дозы ФС до 2,5 мг/кг массы тела и снижении плотности энергии лазерного излучения до 100 Дж/см^2 был получен значительный противоопухолевый эффект, заключающийся в ТРО в 92,4% наблюдений при 66,7% ПР (табл. 2) [27].

В табл. 2 представлены результаты исследований противоопухолевой эффективности ФС ЛБХ еб в опытных группах.

Ранее нами был проведен анализ эффективности борированного хлорина на модели саркомы М–1 крыс [28] (табл. 3).

Сравнение результатов исследования двух форм препарата выявило явное преимущество ФС ЛБХ по сравнению с не липосомальной формой. Максимальная эффективность ФДТ с ФС ЛБХ в отношении саркомы М–1 наблюдалась при дозе 1,25 мг/кг массы тела, что в 4 раза ниже дозы борированного хлорина (5,0 мг/кг), приводящей к такому же противоопухолевому ответу при прочих равных условиях.

Заключение

На основе результатов проведенных нами исследований показано, что отечественный фотосенсибилизатор ЛБХ обладает высокой противоопухолевой активностью *in vivo*. Путем подбора доз ФС и параметров лазерного воздействия был получен максимальный ингибирующий эффект (ПР у 100% животных до 21 суток после проведения ФДТ) на всех использованных опухолевых моделях: саркома М–1 и альвеолярный рак печени РС–1 крыс, меланома В16 и карцинома Эрлиха мышей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Filonenko E.V. The history of development of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy and their capabilities in oncology//Russian Journal of General Chemistry. – 2015. – Vol. 85 (1). – P. 211–216.
2. Ancély Ferreira dos Santos, Daria Raquel Queiroz de Almeida, Leticia Ferreira Terra, Mauricio S. Baptista, Leticia Labriola. Photodynamic therapy in cancer treatment – an update review//J Cancer Metastasis Treat. – 2019. – Vol. 25. (3). – P.1–20.
3. Allison, R.R. Photodynamic Therapy: PDT Mechanisms., R.R. Allison, K. Moghissi//Clin. Endosc. – 2013. – Vol. 46. – P. 24–29.
4. Бикбов Э.Н., Привалов В.А., Куренков Е.Л. Динамика морфологических изменений в опухоли при ФДТ в эксперименте//Иероглиф. – 2009. – № 21 – С. 41–59.
5. Juan Zhang, Chengshi Jiang, João Paulo Figueiró Longo, Ricardo Bentes Azevedo, Hua Zhang, Luis Alexandre Muehlmann. An updated overview on the development of new photosensitizers for anticancer photodynamic therapy//Acta Pharmaceutica Sinica B. – 2017. – Review. – P. 1–10.

REFERENCES

1. Filonenko E.V. The history of development of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy and their capabilities in oncology. *Russian Journal of General Chemistry*, 2015, Vol. 85 (1), pp. 211–216.
2. Ancély Ferreira dos Santos, Daria Raquel Queiroz de Almeida, Leticia Ferreira Terra, Mauricio S. Baptista, Leticia Labriola. Photodynamic therapy in cancer treatment – an update review. *J Cancer Metastasis Treat*, 2019, Vol. 25. (3), pp.1–20.
3. Allison, R.R. Photodynamic Therapy: PDT Mechanisms., R.R. Allison, K. Moghissi. *Clin. Endosc.*, 2013, Vol. 46, pp. 24–29.
4. Bikbov E.N., Privalov V.A., Kurenkov E.L. Dynamics of morphological changes in the tumor in PDT in the experiment. *Ieroglif*, 2009, № 21, pp. 41–59. (in Russian)
5. Juan Zhang, Chengshi Jiang, João Paulo Figueiró Longo et al. An updated overview on the development of new photosensitizers for anticancer photodynamic therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2017, Review, pp. 1–10.
6. Ponomarev G.V. Prospects for creating photosensitizers based on natural chlorophyll A. *Rossiiskij bioterapevticheskij zhurnal*, 2007, Vol. 6 (1), p. 24. (in Russian).

6. Пономарев Г.В. Перспективы создания фотосенсибилизаторов на основе природного хлорофилла А//Российский биотерапевтический журнал. – 2007. Т. 6, № 1. – С. 24.
7. Странадко Е.Ф., Рябов М.В. Фотосенсибилизаторы хлориновой группы – шаг вперед в развитии фотодинамической терапии//Альманах клинической медицины. – 2006. – Т. XII. – С. 36–37.
8. Чан Тхи Хай Иен, Г.В. Раменская, Н.А. Оборотова. Фотосенсибилизаторы хлоринового ряда в фотодинамической терапии опухолей//Российский биотерапевтический журнал. – 2009. – Т. 4, № 8. – С. 99–105.
9. А.О. Райков, А. Хашем, М.А. Барышникова. Липосомы для направленной доставки противоопухолевых препаратов//Российский биотерапевтический журнал. – 2015. – Т. 15, № 2. – С. 90–96.
10. Круглякова А.А. Особенности фармакокинетики липосомальных препаратов//Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2012. – № 1. – С. 37–40.
11. Дмитриева М.В., Оборотова Н.А., Орлова О.Л., Полозкова А.П., Агапов И.И., Кирпичников М.П. Липосомальная лекарственная форма борхлорина//Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 31–36.
12. Дмитриева М.В. Создание липосомальной лекарственной формы фотосенсибилизатора на основе борированного хлорина//Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук. Москва, 2015.
13. Ruud Weijer, Mans Broekgaarden, Milan Kos, Remko van Vught, Erik A.J. Rauws, Eefjan Breukink, Thomas M. van Gulik, Gert Storm, Michal Heger. Enhancing photodynamic therapy of refractory solid cancers: Combining second-generation photosensitizers with multi-targeted liposomal delivery//Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews. – 2015. – Vol. 23. – P. 103–131.
14. L. A. Muehlmann, G. A. Joanitti, J. R. Silva, J. P. F. Longo, R. B. Azevedo. Liposomal photosensitizers: potential platforms for anticancer photodynamic therapy//Brazilian journal of medical and biological research. – 2011. – Vol. 44. – P. 729–737.
15. Оборотова Н.А. Липосомальные лекарственные формы противоопухолевых препаратов (обзор)//Хим. фарм. журнал. – 2001. – Т. 35, № 4. – С. 32–38.
16. Mathias Viard, Anu Puri. Chapter One – Stimuli-Sensitive Liposomes: Lipids as Gateways for Cargo Release//Advances in Planar Lipid Bilayers and Liposomes. – 2015. – Vol. 22. – P. 1–41.
17. Luguya R, Fronczek F.R, Smith K.M, Vicente M.G. Synthesis of novel carboranyl chlorins with dual application in boron neutron Capture therapy (BNCT) and photodynamic therapy (PDT)//Appl Radiat Isot. – 2004. – Vol. 61. – P. 1117–1123.
18. Игнатова А.А., Маслова А.С., Кирпичников М.П., Фефанов А.В. Взаимодействие фотосенсибилизатора 13,15-N-(3'-гидроксипропил) циклоимида хлорина р6 с нормальными и раковыми клетками крови//Биоорганическая химия. – 2009. – Т. 35, № 6. – С. 830–836.
19. Рокицкая Т.И., Зайцев А.В., Ольшевская В.А., Калинин В.Н., Мойсенович М.М., Агапов И.И., Антоненко Ю.Н. Борированные производные хлорина е6 и фторсодержащих порфиринов как проникающие анионы: исследование на бислойных липидных мембранах//Биохимия. – 2012. – Т. 77, № 9. – С. 1177–1185.
20. Yuri N. Antonenko, Elena A. Kotova, Elena O. Omarova, Tatyana I. Rokitskaya, Valentina A. Ol'shevskaya, Valery N. Kalinin, Roza G. Nikitina, Julia S. Osipchuk, Mikhail A. Kaplan, Alla A. Ramonova, Mikhail M. Moiseyovich, Igor I. Agapov, Mikhail P. Kirpichnikov. Photodynamic activity of the boronated chlorin e6 amide in artificial and cellular membranes//Biochimica et Biophysica Acta. – 2014. – Vol. 1838 (3). – P. 793–801.
21. Ryuji Asano, Amon Nagami, Yuki Fukumoto, Kaori Miura, Futoshi Yazama, Hideyuki Ito, Isao Sakata, Akihiro Tai. Synthesis and bio-
7. Stranadko E.F., Ryabov M.V. Photosensitizers of the chlorin group – a step forward in the development of photodynamic therapy. *Almanah klinicheskoy mediciny*, 2006, Vol. XII, pp. 36–37. (in Russian).
8. Chan Thi Hai Yen, G.V. Ramenskaya, N.A. Oborotova. Photosensitizers of the chlorin series in photodynamic therapy of tumors. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*, 2009, Vol. 4 (8), pp. 99–105. (in Russian)
9. A.O. Raikov, A. Hashem, M.A. Baryshnikova. Liposomes for targeted delivery of antitumor drugs. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*, 2015, Vol. 15 (2), pp. 90–96. (in Russian).
10. Kруглякова А.А. Features of pharmacokinetics of liposomal preparations. *Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv*, 2012, No. 1, pp. 37–40. (in Russian).
11. Dmitrieva M.V., Oborotova N.A., Orlova O.L. et al. Liposomal dosage form of borchlorin. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*, 2014, Vol. 13 (1), pp. 31–36. (in Russian).
12. Dmitrieva M.V. Creation of a liposomal dosage form of a photosensitizer based on borinated chloride. *Dissertation for the degree of Candidate of Pharmaceutical Sciences. Moscow*, 2015. (in Russian)
13. Ruud Weijer, Mans Broekgaarden, Milan Kos. et al. Enhancing photodynamic therapy of refractory solid cancers: Combining second-generation photosensitizers with multi-targeted liposomal delivery. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, 2015, Vol. 23, pp. 103–131.
14. L. A. Muehlmann, G. A. Joanitti, J. R. Silva, et al. Liposomal photosensitizers: potential platforms for anticancer photodynamic therapy. *Brazilian journal of medical and biological research*, 2011, Vol. 44, pp. 729–737.
15. Oborotova N.A. Liposomal dosage forms of antitumor drugs (review). *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*, 2001, Vol. 35 (4), pp. 32–38. (in Russian).
16. Mathias Viard, Anu Puri. Chapter One – Stimuli-Sensitive Liposomes: Lipids as Gateways for Cargo Release. *Advances in Planar Lipid Bilayers and Liposomes*, 2015, Vol. 22, pp. 1–41.
17. Luguya R, Fronczek F.R, Smith K.M, Vicente M.G. Synthesis of novel carboranyl chlorins with dual application in boron neutron Capture therapy (BNCT) and photodynamic therapy (PDT). *Appl Radiat Isot*, 2004, Vol. 61, pp. 1117–1123.
18. Ignatova A.A., Maslova A.S., Kirpichnikov M.P., Feofanov A.V. Interaction of photosensitizer 13,15-N – (3'-hydroxypropyl) cycloimide of chloride p6 with normal and cancer blood cells. *Bioorganicheskaja himija*, 2009, Vol. 35 (6), pp. 830–836. (in Russian).
19. Rokitskaya T.I., Zaitsev A.V., Olshevskaya V.A., et al. Borinated derivatives of e6 chloride and fluorinated porphyrins as penetrating anions: a study on bilayer lipid membranes. *Biohimija*, 2012, Vol. 77 (9), pp. 1177–1185. (in Russian)
20. Y.N. Antonenko, E.A. Kotova, E.O. Omarova, et al. Photodynamic activity of the boronated chlorin e6 amide in artificial and cellular membranes. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2014, Vol. 1838 (3), pp. 793–801.
21. Ryuji Asano, Amon Nagami, Yuki Fukumoto, et al. Synthesis and biological evaluation of new boron-containing chlorin derivatives as agents for both photodynamic therapy and boron neutron capture therapy of cancer. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2014, Vol. 24 (5), pp. 1339–1343.
22. Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products. *M. Grif and K*, 2012, Part 1, pp. 640–670. (in Russian).
23. Yu.S. Osipchuk, V.V. Drozhzhina. Photodynamic therapy of rat sarcoma M-1 using a new photosensitizer borchlorin liposomal lyophilizate. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*, 2013, Vol. 12 (4), pp. 47–50. (in Russian).
24. Panchenkov D.N., Leonov S.D., Rodin A.V. Development of an algorithm for bioimpedance analysis of neoplasms on a model of a transferable tumor MS-1 in an experiment. *vestnik-surgery.ru> arhiv/20/20_3.pdf*, 2013, pp. 287–291. (in Russian).

- logical evaluation of new boron-containing chlorin derivatives as agents for both photodynamic therapy and boron neutron capture therapy of cancer//*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2014. – Vol. 24 (5). – P. 1339–1343.
22. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств//М. Гриф и К. 2012.– Часть 1.– С. 640–670.
 23. Ю.С. Осипчук, В.В. Дрожжина. Фотодинамическая терапия саркомы М-1 крыс с использованием нового фотосенсибилизатора борхлорин липосомальный лиофилизат//*Российский биотерапевтический журнал*. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 47–50.
 24. Панченков Д.Н., Леонов С.Д., Родин А.В. Разработка алгоритма биоимпедансного анализа новообразований на модели перевиваемой опухоли РС-1 в эксперименте//*vestnik-surgery.ru> arhiv/20/20_3. pdf*. 201/3. С. 287–291.
 25. М.А. Каплан, В.Н. Галкин, Ю.С. Романко, Ю.С. Осипчук, В.В. Дрожжина, Т.И. Малова, В.А. Ольшевская. Изучение эффективности фотодинамической терапии экспериментальной опухоли РС-1 с использованием липосомального фотосенсибилизатора на основе борированного хлорина е6//*Радиация и риск*. – 2016. – Т. 25, № 3. – С. 57–65.
 26. Ю.С. Осипчук, М.А. Каплан, В.В. Дрожжина. Фотодинамическая терапия меланомы В16 у мышей с новым фотосенсибилизатором борированным хлорином//*Biomedical Photonics Engineering*. – 2015 –Т.– 4, № 2. – С. 3–8.
 27. Бурмистрова Н.В., Дрожжина В.В., Каплан М.А., Южаков В.В., Бандурко Л.Н., Цыганова М.Г., Иванов С.А., Архипова Л.М., Абрамова О.Б. Фотодинамическая активность липосомального борированного хлорина е6//*Радиация и риск*. – 2019. – Т. 28. № 4. – С. 96–107. DOI: 10.21870/0131–3878–2019–28–4–96–107.
 28. Дрожжина В.В., Осипчук Ю.С. Сравнительный анализ противоопухолевой активности фотосенсибилизаторов борированного хлорина и борхлорина липосомального лиофилизат после фотодинамической терапии саркомы М-1 крыс//*Российский биотерапевтический журнал*. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 45–50.
 25. M.A. Kaplan, V.N. Galkin, Yu.S. Romanko, et al. Study of the effectiveness of photodynamic therapy of an experimental MS-1 tumor using a liposomal photosensitizer based on borinated chloride е6. *Radiacija i risk*, 2016, Vol. 25 (3), pp. 57–65. (in Russian).
 26. Yu.S., Osipchuk, M.A. Kaplan, V.V. Drozhzhina. Photodynamic therapy of B16 melanoma in mice with a new photosensitizer borated chloride. *Biomedical Photonics Engineering*, 2015, Vol. 4 (2), pp. 3–8. (in Russian)
 27. Burmistrova N.V., Drozhzhina V.V., Kaplan M.A., et al. Photodynamic activity of liposomal borinated chlorin е6. *Radiacija i risk*, 2019, Vol. 28 (4), pp. 96–107. DOI: 10.21870/0131–3878–2019–28–4–96–107. (in Russian).
 28. Drozhzhina V.V., Osipchuk Yu.S. Comparative analysis of anti-tumor activity of photosensitizers of borinated chloride and borchlorin liposomal lyophilizate after photodynamic therapy of rat sarcoma M-1. *Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal*, 2014, Vol. 13 (3), pp. 45–50. (in Russian).

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ ПАЦИЕНТАМ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ В ПЕНЗЕНСКОМ РЕГИОНЕ РОССИИ

М.В. Лебедев¹, Ю.А. Абдуллина², И.Ю. Захарова¹

¹Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

²Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, Россия

Резюме

Проведен анализ отечественных и зарубежных источников, нормативно-правовых документов Российской Федерации с целью определения этиологических факторов риска развития рака полости рта. Оценены статистические данные о заболеваемости, смертности от злокачественных новообразований челюстно-лицевой области (ЗНО ЧЛО) населения Пензенской области. Приведены результаты изменения маршрутизации, междисциплинарного подхода к лечению пациентов с ЗНО ЧЛО в регионе. Рассмотрены эпидемиология, клинические проявления, основные методы диагностики, маршрутизация, лечение и реабилитация пациентов с онкологической патологией головы и шеи. Проанализированы результаты лечения больных раком полости рта и нижней губы методом фотодинамической терапии (ФДТ) как в самостоятельном варианте, так и в комбинации с лучевой и химиотерапией. Проведенное исследование показало, что ФДТ опухолей нижней губы и слизистой оболочки щеки в монорежиме позволяла достичь полного регресса опухоли в 100% наблюдений. После лечения всем участвующим в исследовании были проведены реабилитационные мероприятия, включавшие нутритивную поддержку, психологическую помощь, лечебную физкультуру, обучение правильной тактике глотания, перкутанную эндоскопическую гастростомию, курс массажа полости рта. Сделан вывод о том, что междисциплинарный подход к лечению больных ЗНО ЧЛО является наиболее эффективным в современной практике.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, злокачественные новообразования, маршрутизация, рак нижней губы, рак полости рта, междисциплинарный подход.

Для цитирования: Лебедев М.В., Абдуллина Ю.А., Захарова И.Ю. Специализированная медицинская помощь пациентам со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области в Пензенском регионе России // Biomedical Photonics. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 23–31. doi: 10.24931/2413–9432–2021–10–3–23–31

Контакты: Лебедев М.В., e-mail: mrtlebedev@rambler.com

SPECIALIZED MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH MALIGNANT NEOPLASMS OF THE MAXILLOFACIAL AREA IN THE PENZA REGION OF RUSSIA

Lebedev M.V.¹, Abdullina Yu.A.², Zakharova I.Yu.¹

¹Penza State University, Penza, Russia

²Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia

Abstract

This article analyzes domestic and foreign sources, regulatory documents of the Russian Federation, in order to determine the etiological factors of oral cancer, assess the statistical data on morbidity and mortality from malignant neoplasms of the maxillofacial region in the Penza region. The results of changing the routing, an interdisciplinary approach to treating patients with malignant neoplasms of the maxillofacial region in the Penza region are presented. The epidemiology, clinical manifestations, main diagnostic methods, routing, treatment and rehabilitation of patients with head and neck oncology are considered. The results of treatment of patients with oral cavity and lower lip cancer using photodynamic therapy (PDT), both alone and in combination with radiation and chemotherapy, are analyzed. The study showed that PDT of tumors of the lower lip and buccal mucosa in mono-mode made allowed achieving 100% efficiency. After the completed treatment, all participants in the experiment were provided with a complex of rehabilitation, including nutritional support, psychological assistance, exercise therapy, training in correct swallowing tactics, percutaneous endoscopic gastrostomy, and a course of oral cavity massage. An interdisciplinary approach to treating malignant neoplasms of the maxillofacial region is the most correct in modern practice.

Keywords: photodynamic therapy, malignant neoplasms, routing, lower lip cancer, oral cancer, interdisciplinary approach.

For citations: Lebedev M.V., Abdullina Yu.A., Zakharova I.Yu. Specialized medical care for patients with malignant neoplasms of the maxillofacial area in the Penza region of Russia, *Biomedical Photonics*, 2021, T. 10, No. 3, pp. 23–31 (in Russian). doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-3-23-31.

Contacts: Lebedev M.V., e-mail: mrtlebedev@rambler.com

Введение

Высокая заболеваемость и смертность пациентов в результате несвоевременной диагностики и лечения злокачественных новообразований (ЗНО) диктует необходимость поиска новых подходов к оказанию специализированной медицинской помощи онкологическим пациентам. 5 февраля 2019 г. был издан приказ Минздрава России № 48 н «О внесении изменений в Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология», утвержденный приказом Минздрава России от 15 ноября 2012 г. № 915 н, целью которого является совершенствование организации медицинской помощи по профилю «онкология» взрослому населению [1].

В настоящее время в хирургическом отделении № 4 ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Пензы проводится лечение пациентов с подозрением на ЗНО головы и шеи. В штате отделения отсутствует врач челюстно-лицевой хирург, в самом учреждении нет отделения челюстно-лицевой хирургии. До 2020 г. пациенты с подозрением на злокачественное новообразование челюстно-лицевой области (ЗНО ЧЛО) теряли много времени от момента диагностики до точной верификации диагноза.

В рамках приказа на базе ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко» в декабре 2020 г. был открыт Центр амбулаторной онкологической помощи (ЦАОП), в структуре которого есть Центр челюстно-лицевой хирургии. Целью ЦАОП является раннее выявление ЗНО и обеспечение доступности противоопухолевой терапии. Открытие Центра дало возможность пациентам с новообразованиями головы и шеи получить квалифицированную междисциплинарную помощь, включающую консультацию консилиума врачей (онколога, радиотерапевта, челюстно-лицевого хирурга, оториноларинголога), возможность выполнения биопсии тканей, лабораторную и инструментальную диагностику: компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ). После получения результатов исследований и установки диагноза пациентов из ЦАОП в течение 5 дней направляют в ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» для получения противоопухолевой терапии.

Злокачественные опухоли головы и шеи в структуре общей онкологической заболеваемости составляют до 20%. Во всем мире за последние десять лет

прослеживается тенденция роста числа впервые выявленных новообразований головы и шеи на 25%. По данным Росстата, в 2018 г. ЗНО полости рта среди мужчин составили 6,65 случая, среди женщин – 1,99 на 100 тыс. населения соответствующего пола (табл. 1) [2]. В 2019 г. в России было зафиксировано 9287 новых случаев злокачественных опухолей слизистой оболочки полости рта, отмечено омоложение среднего возраста впервые выявленных больных. В настоящее время Всемирной организацией здравоохранения зарегистрировано более 4 тыс. новых случаев рака головы и шеи, из них в 600 случаях уже наблюдалось изъязвление опухоли полости рта. Раки ЧЛО встречаются у мужчин в 5–7 раз чаще, чем у женщин. Смертность при ЗНО слизистой полости рта приближается к 50% [3].

В структуре смертности населения Пензенской области ЗНО занимают второе место. В 2017 г. в структуре общей онкологической смертности смертность от ЗНО полости рта составила 6,1% у мужчин и 0,5% у женщин [4].

Онкологическая патология ЧЛО в большинстве случаев представлена раком дна полости рта, языка, губы, челюстей, слюнных желез, задней стенки глотки, миндалин. Меланома и лимфома составляют менее 10% случаев ЗНО полости рта. На долю рака нижней губы приходится 85–90%, при этом отмечается негативная тенденция к росту заболеваемости мужского населения [5].

Рак губы встречается чаще в сравнении с новообразованиями других отделов ЧЛО. Злокачественные опухоли губы развиваются из многослойного плоского эпителия красной каймы с вторичным поражением кожи и слизистой оболочки. Имеют строение плоскоклеточного ороговевающего или неороговевающего рака [6].

По данным X. Jiang, одной из причин возникновения ЗНО полости рта является никотиновая зависимость [7]. Риск возникновения рака полости рта и глотки у курящих повышен в 2–3 раза по сравнению с некурящими, у курящих более одной пачки сигарет в день относительный риск возникновения опухоли выше в 10 раз. У лиц, являющихся носителями вируса папилломы человека 16 типа (HPV 16) и вируса простого герпеса (HSV-1), повышен риск развития ЗНО полости рта. По данным К.М. Жарикова, причиной ЗНО полости рта и носоглотки может быть нерациональное питание [8]. Хроническая инфекция в по-

Таблица 1

Динамика заболеваемости населения злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области, абс.ч.

Table 1

Dynamics of population morbidity with malignant neoplasms of the maxillofacial region, abs. number

	2016	2017	2018
Всего, тысяч человек Total, thousand people			
Все злокачественные новообразования All malignant neoplasms	599,3	617,2	624,7
Из них Of them:			
Мужчины Male	273,6	281,9	285,9
Женщины Female	325,8	335,3	338,8
Из них Of them:			
Губы, полости рта, глотки Lips, mouth, pharynx	14,3	14,2	14,8
Из них Of them:			
Мужчины Male	10,4	10,4	10,7
Женщины Female	3,9	3,9	4,1

лости рта и хроническая травматизация слизистой оболочки полости рта разрушенными зубами и их корнями, некачественно изготовленными протезами, длительно незаживающая трещина, рецидивирующая эрозия красной каймы губы являются факторами риска развития ЗНО [9].

Первым клиническим проявлением малигнизации является появление на слизистой оболочке (подслизистом слое) губ или в полости рта новообразования, сохраняющегося длительное время с тенденцией к росту. Образование может быть представлено в виде красного или беловатого пятна, язвы, уплотнения, нароста. С появлением новых симптомов из-за дискомфорта во время приема пищи и разговора пациент может предъявлять жалобы на утолщение и онемение языка, онемение десен и части зубов соответствующей половины, выпадение зубов, отек челюсти, постоянную боль в полости рта и увеличение подчелюстных лимфатических узлов, изменение голоса.

Первичная диагностика проводится на приеме у врача челюстно-лицевого хирурга и включает в себя визуальный осмотр, пальпацию, измерение толщины поражения, клиническое обследование, биопсию тканей из очага поражения. Для оценки первичных размеров опухоли и получения информации о распространенности опухолевого процесса специалисты используют лучевые методы исследования: КТ, МРТ, УЗИ и позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ).

КТ ЧЛО проводится с целью оценки зубного ряда, высоты нижней челюсти в случае, если часть нижней челюсти потребуются резецировать из-за причастности или непосредственной близости к опухоли. На этапе диагностики важно определить как можно точнее распространенность ЗНО полости рта, так как от этого зависит выбор стратегии лечения.

В настоящее время при планировании персонализированной эффективной терапии обязательным является проведение междисциплинарного консилиума врачей, в ходе которого клиницисты могут рассмотреть варианты лечения, позволяющие уменьшить возможные побочные эффекты от терапии. В случаях, когда требуется консультация специалистов из специализированных медицинских центров, расположенных в других городах России, используются возможности телемедицины. Не менее важными для достижения результативности лечения и хорошего качества жизни остаются вопросы смены образа жизни пациента, подбора сбалансированной диеты, психологической помощи.

В отделении челюстно-лицевой хирургии Пензенской областной клинической больницы им. Н.Н. Бурденко за 2019 г. выявлено 54 пациента с ЗНО ЧЛО. Диагностика и лечение рака полости рта является междисциплинарной задачей для специалистов здравоохранения. Стоматолог-терапевт, стоматолог-хирург, оториноларинголог, челюстно-лицевой хирург, онколог должны вместе проводить комплексную диагно-

стику и подбирать оптимальное лечение. Ключевую роль в лечении играет мониторинг течения заболевания с целью предупреждения/раннего выявления рецидива и развития вторичных опухолей.

Лечение ЗНО ЧЛО является сложной задачей. Тактика лечения определяется распространенностью опухолевого процесса и преимущественно основывается на использовании комбинированного метода, состоящего из циторедуктивного оперативного вмешательства, химио- и/или лучевой терапии. Выполнение операций такого объема неизбежно связано с развитием функциональных и эстетических нарушений, образованием обширных тканевых дефектов ЧЛО, утратой трудоспособности и инвалидизации, угнетением психоэмоционального статуса.

В результате радикального оперативного вмешательства на ЧЛО у пациента нарушаются функции глотания, дыхания и голосообразования, самостоятельное питание невозможно, пациент вынужден принимать протертую пищу через назогастральный зонд. Пациенты отказываются от оперативного вмешательства в пользу органосохраняющих методов лечения: лучевой или химиотерапии, возможные осложнения которых могут привести к нарушению функции жевания и глотания, сухости полости рта, развитию остеонекроза челюстей [10].

До недавнего времени хирургический метод лечения больных раком полости рта оставался основным. Он включает в себя резективный и реконструктивный этапы и используется чаще всего, но имеет ряд серьезных ограничений, связанных с анатомо-физиологическими особенностями данной области [11].

Лучевая терапия также имеет высокую эффективность, но выполнение ее в самостоятельном варианте для достижения полного регресса опухоли возможно у пациентов с локализованным процессом. Подведение канцероцидной дозы облучения может осложниться рядом побочных эффектов, таких как повреждение окружающих опухоль здоровых тканей с последующим развитием фиброза [12].

Химиотерапевтический метод играет важную роль в лечении пациентов с ЗНО головы и шеи, но в ряде случаев противопоказан вследствие высокого риска развития побочных реакций и осложнений [13].

В настоящее время появилась возможность использования нового современного метода лечения рака полости рта – фотодинамической терапии (ФДТ). Данный метод лечения актуален для пациентов с опухолями головы и шеи за счет поверхностного воздействия и отсутствия выраженного поражения подлежащих тканей. Фотодинамическое лечение за счет отсутствия системных токсических и иммунодепрессивных реакций можно проводить многократно, что более безопасно для пациентов разных возрастов [14, 15, 16, 17].

Материалы и методы

В период с 1 июля 2020 г. по 1 июля 2021 г. были пролечены 30 пациентов, поступивших в отделение челюстно-лицевой хирургии Пензенской областной клинической больницы им. Н.Н. Бурденко с подтвержденным диагнозом ЗНО: C00–C14 согласно коду МКБ 10. Среди них преобладали мужчины (67%). Возраст пациентов варьировал от 29 до 69 лет, более 85% больных находились в трудоспособном возрасте.

У 18 пациентов выявлен плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта (60%), у 7 – аденокарцинома малых слюнных желез (23,3%), в 5 наблюдениях диагностирована саркома (16,7%). У 11 (36,7%) пациентов новообразования были первичные, у 19 (63,3%) – рецидивизирующие или остаточные опухоли, в том числе: после химиолучевой терапии (10 случаев), лучевой терапии (4 случая), хирургического и комбинированного лечения (5 случаев). По системе TNM первичные опухоли T1 определены у 3 (27,3%), T2 – у 5 (45,5%), T3 – у 1 (9%), T4 – у 2 (18,2%) больных. Распределение больных в зависимости от локализации опухоли представлено в табл. 2.

Среди сопутствующих заболеваний у пациентов преобладал сахарный диабет II типа – 14 человек (46,7%), далее сердечно-сосудистые заболевания – 11 человек (36,7%) и полинаркомания – 5 больных (16,6%). При госпитализации всем пациентам был проведен тщательный физикальный осмотр, включающий осмотр и пальпацию очага поражения, оценку нутритивного статуса.

Из лабораторных исследований были выполнены развернутые клинический и биохимический анализы крови, исследование свертывающей системы крови, анализ мочи. Для проведения цитологического исследования у пациентов выполняли забор мазков-отпечатков или соскоб с поверхности эрозий, изъязвлений, трещин на слизистой полости рта. Всем пациентам выполняли УЗИ шеи, рентгенографию органов грудной клетки с целью выявления метастазов, КТ костей лицевого скелета с внутривенным контрастированием с целью определения возможного распространения опухоли на нижнюю/верхнюю челюсти, сосуды шеи, основание черепа.

Для выбора оптимальной тактики лечения и проведения терапии пациенты были переведены в ГБУЗ «Пензенский областной онкологический диспансер». Основными критериями при выборе метода лечения являлись гистологический тип опухоли и ее локализация, степень распространенности, первичное лечение, вовлеченность лимфатических узлов, общее состояние больного. С учетом указанных критериев пациенты рандомно были разделены на 3 клинические группы по 10 человек. Все пациенты подписали информированное согласие об участии в исследовании и были проинформированы о схемах лечения и сроках наблюдения.

Таблица 2

Распределение пациентов в зависимости от локализации и характера опухоли, абс. ч.

Table 2

Distribution of patients depending on the location and nature of the tumor, abs. number

Локализация Localization	Число пациентов Number of patients	Характер опухоли The nature of the tumor	
		Первичная Primary	Рецидивирующая Recurrent
Нижняя губа Lower lip	8	2	6
Язык Tongue	7	3	4
Слизистая оболочка щеки Buccal mucosa	9	5	4
Дно полости рта Oral floor	6	1	5
Всего Total	30	11	19

Таблица 3

Распределение пациентов в зависимости от диагноза и метода лечения, абс. ч.

Table 3

Distribution of patients according to the method of treatment and diagnosis, abs. number

	Количество пациентов Number of patients			
	Группа 1 (ФДТ) Group 1 (PDT)	Группа 2 (ФДТ+ЛТ) Group 2 (PDT + LT)	Группа 3 (ФДТ+ХТ) Group 3 (PDT + HT)	Всего Total
Локализация опухоли Localization of the tumor				
Нижняя губа Lower lip	3	2	3	8
Язык Tongue	2	4	1	7
Слизистая оболочка щеки Buccal mucosa	4	2	3	9
Дно полости рта Oral floor	1	2	3	6
Гистологическая классификация Histological classification				
Плоскоклеточный ороговевающий рак Keratinizing squamous cell carcinoma	5	0	5	10
Плоскоклеточный неороговевающий рак Non-keratinizing squamous cell carcinoma	3	3	2	8
Аденокарцинома Adenocarcinoma	2	2	3	7
Саркома Sarcoma	1	3	1	5
Рецидивирующие опухоли Recurrent tumors	6	2	3	11
Остаточные опухоли Residual tumors	2	3	3	8
Первичные опухоли Primary tumors	2	5	4	11
Из них: Of them:				
T1	1	2	2	5
T2	1	3	2	6

Первой группе была назначена ФДТ в самостоятельном варианте (табл. 3). В качестве фотосенсибилизатора применяли фотолон в дозе 1,5–2,5 мг на килограмм массы тела. Рассчитанную дозу растворяли в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводили в течение 30 мин. Через 3–4 ч после введения препарата проводили сеанс локального облучения опухоли в дозе 300 Дж/см² с помощью лазерного аппарата «Латус-2», генерирующего излучение с длиной волны 660 нм. Плотность мощности светового излучения составляла 0,3–0,64 Вт/см², плотность энергии – 100–350 Дж/см². За 30 мин до начала сеанса ФДТ пациентам выполняли премедикацию внутримышечным введением промедола (1,0 мл 2% раствора) и себазона (2,0 мл 0,5% раствора).

Участвующим в исследовании пациентам из второй группы проводили лечение, включавшее комбинацию лучевой терапии (ЛТ) и ФДТ. Гамма-терапевтическое лечение осуществляли на аппарате Theratron equinox. Облучение выполняли с 2 противоположных боковых полей. У 8 пациентов в облучаемый объем была включена первичная опухоль, у 2 – первичная опухоль и лимфатические узлы. У 3 пациентов возникли острые воспалительные реакции слизистой оболочки полости рта, им продолжили лечение через 7–10 сут. Через 5–15 сут после лучевого лечения проводили курс ФДТ с фотолоном по той же схеме, как и в первой группе. Трем пациентам увеличили курс лучевой терапии на 1–2 дня ввиду глубокой опухолевой инфильтрации тканей.

Пациентам третьей группы выполняли комбинированное лечение, включавшее на первом этапе химиотерапию (ХТ), на втором – ФДТ. В первый день лечения вводили цисплатин из расчета 100 мг/м² площади поверхности тела. Через 24 ч пациентам вну-

тривенно вводили фторурацил-ЛЭНС в дозе 2800 мг в течение 72 ч с помощью инфузионного шприцевого насоса, а через 7–10 сут проводили ФДТ по методике, описанной ранее.

При оценке эффективности лечения учитывали степень регрессии опухоли (на основании визуального и морфологического исследований до и после лечения). Клиническая оценка резорбции опухолевых образований произведена по системе оценок терапевтической эффективности противоопухолевых препаратов, принятой Союзом по международному контролю рака (UICC), адаптированной к настоящему исследованию:

- полный эффект – полное исчезновение всех проявлений болезни, установленное через 2–3 мес после проведения лечения;
- частичный эффект – уменьшение размеров опухоли (или суммы площадей всех метастазов или опухолевых образований) как минимум на 50%, установленное через 2–3 мес после проведения лечения;
- стабилизация – уменьшение размеров опухоли меньше, чем на 50% или отсутствие признаков роста опухоли, установленное через 2–3 мес после проведения лечения;
- прогрессирование – увеличение на фоне терапии размеров опухоли или появление новых очагов.

Результаты

Результаты лечения пациентов всех групп оценивались через 2–3 мес после проведения лечения.

В первой группе (n=10) полной регрессии опухоли удалось добиться у 7 пациентов, частичной – у 2 паци-

Таблица 4

Медицинская эффективность фотодинамической терапии, абс. ч.

Table 4

Medical effectiveness of photodynamic therapy, abs. number

Нозологическая форма опухоли Nosological form of the tumor	Число пациентов Number of patients	Терапевтическая эффективность Therapeutic effectiveness		
		Полная регрессия Complete regression	Частичная регрессия Partial regression	Стабилизация Stabilization
Нижняя губа Lower lip	3	3	–	–
Язык Tongue	4	2	1	1
Слизистая оболочка щеки Buccal mucosa	2	2	–	–
Дно полости рта Oral floor	1	–	1	–
Всего Total	10	7	2	1

Таблица 5

Медицинская эффективность комбинации лучевой терапии и фотодинамической терапии, абс.ч.

Table 5

Medical effectiveness of combination of radiotherapy and photodynamic therapy, abs. number

Нозологическая форма опухоли Nosological form of the tumor	Число пациентов Number of patients	Терапевтическая эффективность Therapeutic effectiveness		
		Полная регрессия Complete regression	Частичная регрессия Partial regression	Стабилизация Stabilization
Нижняя губа Lower lip	3	–	–	3
Язык Tongue	2	–	1	1
Слизистая оболочка щеки Buccal mucosa	3	–	–	3
Дно полости рта Oral floor	2	–	1	1
Всего Total	10	–	2	8

Таблица 6

Медицинская эффективность комбинации химиотерапии и фотодинамической терапии, абс.ч.

Table 6

Medical efficacy of a combination of chemotherapy and photodynamic therapy, abs. number

Нозологическая форма опухоли Nosological form of the tumor	Число пациентов Number of patients	Частота полных и частичных регрессий, стабилизаций The frequency of complete and partial responses, stabilization		
		Полная регрессия Complete regression	Частичная регрессия Partial regression	Стабилизация Stabilization
Нижняя губа Lower lip	4	–	2	2
Язык Tongue	1	–	–	1
Слизистая оболочка щеки Buccal mucosa	3	–	1	2
Дно полости рта Oral floor	2	–	–	2
Всего Total	10	–	3	7

ентов (у одного из них была инфильтративная форма рака дна полости рта), у 1 больного с язвенной формой рака языка отмечена стабилизация процесса. У больных раком нижней губы (n=3) и слизистой оболочки щеки (n=2) регистрировалась полная регрессия. Анализ результатов лечения показал, что эффективность ФДТ зависит от глубины инфильтрации опухоли: чем она глубже, тем меньше эффект от ФДТ. При исполь-

зовании ФДТ у больных раком нижней губы и слизистой оболочки щеки мы наблюдали полную регрессию в 100% случаев, что, по нашему мнению, в аналогичных клинических ситуациях позволяет рекомендовать ФДТ в самостоятельном варианте при невозможности назначения других методов лечения (табл. 4).

Во второй группе пациентов (n = 10), в которой применяли комбинацию ЛТ и ФДТ, у 8 пациентов была

Таблица 7

Сравнительная характеристика побочных эффектов терапии, %

Table 7

Comparative characteristics of side effects of therapy, %

Признак Feature	Группа 1 (ФДТ) Group 1 (PDT)	Группа 2 (ЛТ+ФДТ) Group 2 (LT+PDT)	Группа 3 (ХТ+ФДТ) Group 3 (HT+PDT)
Лихорадка Fever	10	30	40
Повышение чувствительности к действию света Increased sensitivity to light	70	60	70
Воспаление/изъязвление слизистой Inflammation/ulceration of the mucosa	–	20	10
Тошнота/рвота Nausea/vomiting	10	30	50
Диарея Diarrhea	–	20	60
Покраснение, сухость, шелушение, трещины кожи Redness, dryness, flaking, cracked skin	30	10	10

зарегистрирована стабилизация процесса. При лечении 2 пациентов достигнута частичная регрессия (табл. 5).

В третьей группе пациентов ($n = 10$), при лечении которых была применена ХТ с последующей ФДТ, стабилизация была получена у 7 пациентов с разной глубиной поражения (табл. 6). Данный факт коррелирует с исследованиями O'Sullivan, связанными с лечением рака кисти рук, где также была использована комбинация ФДТ и химиотерапии, давшая положительный результат [13].

Меньшая эффективность лечения пациентов во второй и третьей группах по сравнению с первой (ФДТ в режиме монотерапии) можно объяснить тем, что в них были включены в основном пациенты с рецидивирующим раком, а в первую группу – пациенты с первичными опухолями.

У одного участника исследования в первой группе были зарегистрированы побочные эффекты: лихорадка, тошнота, рвота; 3 пациента отмечали покраснение, сухость и шелушение кожи. Во второй группе 3 участника отметили повышение температуры и диспепсические явления, диарея была у 2 пациентов из 10. Наиболее значимые побочные явления наблюдались в третьей группе, в которой для лечения пациентов использовалась комбинация ХТ и ФДТ. У 4 пациентов из 10 была зарегистрирована лихорадка, у 6 – диарея, у 5 – тошнота и эпизоды рвоты. У всех пациентов был значительный процент повышенной чувствительности к действию света (табл. 7).

Комплекс реабилитационных мероприятий, включающий нутритивную поддержку, психологическую помощь, лечебную физкультуру, был проведен для пациентов всех групп. Совместно с врачами челюстно-лицевыми хирургами и онкологами проведено обучение правильной тактике глотания. С целью предотвращения осложнений при использовании на-

зогастральных зондов 14 (46,7%) пациентам была выполнена перкутанная эндоскопическая гастростомия. Всем больным был назначен курс массажа полости рта с целью улучшения качества жизни.

Заключение

Анализ непосредственных результатов использования ФДТ с фотолоном в лечении ЗНО полости рта как самостоятельно, так и в комбинации с лучевой и химиотерапией, показал высокую эффективность. Через 2 мес после лечения полная регрессия опухоли была отмечена у 6 (20%), частичная регрессия – у 9 (30%), стабилизация – у 15 (50%) пациентов. Рецидивов заболевания при дальнейшем наблюдении отмечено не было. Побочные эффекты были выражены у пациентов, которым проводили ФДТ в комбинации с химиотерапией: тошнота, рвота, лихорадка. У пациентов всех групп была отмечена повышенная чувствительность к действию света. Метод локального воздействия на опухоль слизистой полости рта и нижней губы может быть использован в тех случаях, когда хирургические и лучевые методы лечения уже были использованы ранее или проведение их невозможно.

Среди многих вариантов терапии необходим выбор оптимальной тактики лечения, которая может быть выработана только консилиумом с участием врачей нескольких профильных специальностей, то есть междисциплинарный подход к лечению онкологических больных является наиболее продуктивным в современной практике. Только объединение опыта и знаний онколога, радиотерапевта, челюстно-лицевого хирурга, стоматолога, оториноларинголога, торакального хирурга и нейрохирурга, участвующих в лечении пациента с заболеваниями головы и шеи онкологического генеза, способствует достижению наилучших результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Минздрава России № 48 н «О внесении изменений в Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология» от 05.02.2019 г., утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 915 н».
2. Российский статистический ежегодник//Федеральная служба государственной статистики. – 2018.
3. Чиссова В.И. Диагностика и лечение злокачественных новообразований. Клинические протоколы//МНИОИ им. П. А. Герцена – ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2013. – С. 599.
4. Постановление Правительства Пензенской области от 25.06.2019 № 370-пП «Об утверждении региональной программы «Борьба с онкологическими заболеваниями в Пензенской области»».
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)//МНИОИ им. П. А. Герцена – ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2019. – С. 250. ISBN 978–5–85502–250–6
6. Михальченко Д.В., Жидовинов А.В. Виды злокачественных новообразований челюстно-лицевой области и современные способы лечения//Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6.
7. Jiang X., Wu J., Wang J., Huang R. Tobacco and oral squamous cell carcinoma: A review of carcinogenic pathways//Tobacco induced disease. – 2019. – P. 17–29.
8. Жариков К.М., Нафиков А.В., Астафьев Б.В. Факторы, вызывающие заболевания ротовой полости//Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2019. – Т. 9, № 5. – С. 202.
9. Коленко Ю.Г. Роль факторов риска в развитии предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта//Современная стоматология. – 2016. – № 1 (80). – С. 53.
10. Лебедев М.В., Захарова И.Ю. Инвалидизация населения вследствие перенесенных злокачественных процессов челюстно-лицевой области//Уральский медицинский журнал. – 2020. – № 6 (189). – С. 180–185.
11. Письменный И.В. Рак языка: хирургическое лечение//Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т. 17, № 2 (3). – С. 633–637.
12. Ефретов В.М., Дыленок И.Н. Сравнительная оценка эффективности неoadъювантной полихимиотерапии и предоперационной лучевой терапии в режиме крупного фракционирования при лечении больных раком молочной железы II–III стадии//Онкология. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 54–60.
13. O'Sullivan B., Davis A.M., Turcotte R. et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomized trial//Lancet. – 2017. – Vol. 359. – P. 2235.
14. Sokolov V.V., Chisov V.I., Filonenko E.V., Kozlov D.N., Smirnov V.V. Photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEN//Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering. – 1995. – Vol. 2325. – P. 367–374.
15. Filonenko E.V. The history of development of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy and their capabilities in oncology//Russian Journal of General Chemistry. – 2015. – Vol. – 85 (1). – P. 211–216.
16. Sokolov V.V., Filonenko E.V., Telegina, L.V., Boulgakova N.N., Smirnov V.V. Combination of fluorescence imaging and local spectrophotometry in fluorescence diagnostics of early cancer of larynx and bronchi//Quantum Electronics. – 2002. – Vol. 32 (11). – P. 963–969.
17. Sokolov V.V., Chisov V.I., Filonenko E.V., Kozlov D.N., Smirnov V.V. First clinical results with a new drug for PDT//Proceedings of

REFERENCES

1. Order of the Ministry of Health of Russia № 48n «On Amendments to the Procedure for Providing Medical Care to the Population in the Profile of «Oncology» dated 05.02.2019, approved by Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated November 15, 2012 № 915n». (in Russian)
2. Russian statistical yearbook. Federal State Statistics Service, 2018. (in Russian)
3. Chissova V.I. Diagnostics and treatment of malignant neoplasms. Clinical protocols – MNIIO after P.A. Herzen a branch of the federal State Budgetary Institution «NMIRTS» of the Russia Federation Publ., 2013, p. 599. (in Russian)
4. Decree of the Government of the Penza region of June 25, 2019 No. 370 pp «On approval of the regional program «Fight against cancer in the Penza region»». (in Russian)
5. Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality) – MNIIO after P.A. Herzen a branch of the federal State Budgetary Institution «NMIRTS» of the Russia Federation Publ., 2019, p. 250. (in Russian)
6. Mikhailchenko D. V., Zhidovinov A. V. Types of malignant neoplasms of the maxillofacial region and modern methods of treatment. Modern problems of science and education., 2016, vol. 6. (in Russian)
7. Jiang X., Wu J., Wang J., Huang R. Tobacco and oral squamous cell carcinoma: A review of carcinogenic pathways. Tobacco induced disease, 2019, p.17–29.
8. Zharikov K. M., Nafikov A. V., Astafiev B. V. Factors causing diseases of the oral cavity. Bulletin of medical Internet conferences, 2019, vol. 9 (5), p. 202.
9. Kolenko Yu. G. The role of risk factors in the development of precancerous diseases of the mucous membrane of the cavity. Modern dentistry, 2016, vol. 1 (80), p. 53. (in Russian)
10. Lebedev M. V., Zakharova I. Yu. Disability of the population due to the postponed malignant processes of the maxillofacial region. Ural Medical Journal, 2020, vol. 6 (189), p. 180–185. (in Russian)
11. Pisky I. V. Cancer of the tongue: surgical treatment. Izvestiya Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, 2015, vol. 17, No. 2 (3), pp. 633–637. (in Russian)
12. Efretov V. M., Dylenok I. N. Comparative evaluation of the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy and preoperative radiation therapy in the large fractionation mode in the treatment of patients with stage II – III breast cancer. Oncology, 2006, vol.8 (1), pp. 54–60. (in Russian)
13. O'Sullivan B., Davis A. M., Turcotte R. et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomized trial. Lancet, 2017, vol. 359, p. 2235.
14. Sokolov V. V., Chisov V. I., Filonenko E. V., Kozlov D. N., Smirnov V. V. Photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEN. Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering, 1995, Vol. 2325, P. 367–374.
15. Filonenko E. V. The history of development of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy and their capabilities in oncology. Russian Journal of General Chemistry, 2015, Vol. 85 (1), P. 211–216.
16. Sokolov V. V., Filonenko E. V., Telegina, L. V., Boulgakova N. N., Smirnov V. V. Combination of fluorescence imaging and local spectrophotometry in fluorescence diagnostics of early cancer of larynx and bronchi. Quantum Electronics, 2002, Vol. 32 (11), P. 963–969.
17. Sokolov V. V., Chisov V. I., Filonenko E. V., Kozlov D. N., Smirnov V. V. First clinical results with a new drug for PDT. Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering, 1995, Vol. 2325, P. 364–366.

ВОЗМОЖНОСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОЛОСТИ РТА

Ю.А. Панасейкин, Е.В. Филоненко, Ф.Е. Севрюков, В.Н. Капинус, В.В. Польшин, П.А. Исаев.,
А.Д. Каприн, С.А. Иванов

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, Обнинск, Россия

Резюме

Рак слизистой полости рта является распространенным заболеванием с относительно низкой выживаемостью. Стандартом лечения злокачественных новообразований (ЗНО) слизистой полости рта является хирургический метод, химио- и/или лучевая терапия. С внедрением современных протоколов и совершенствованием текущих методик лечения прирост выживаемости незначителен ввиду развития локарегионарных и отдаленных рецидивов, появления симультанных опухолей ротовой полости. Косметические и функциональные результаты у пациентов, перенесших комплексное лечение по поводу ЗНО полости рта, зачастую бывают неудовлетворительными. Очевидна необходимость разработки новых подходов лечения пациентов со ЗНО слизистой полости рта. Подобными свойствами обладает фотодинамическая терапия (ФДТ).

С развитием эндоскопической и оптико-волоконной аппаратуры области применения ФДТ значительно расширились. Стали доступны для воздействия ФДТ очаги в области ротовой полости и рото-гортаноглотке. Начальные стадии рака слизистой ротовой полости оптимально подходят для применения ФДТ, ввиду того что могут быть обработаны обширные поверхностные дефекты с минимальными осложнениями. Сохранение субэпителиальных и коллагеновых структур, что характерно для ФДТ, способствует заживлению без образования рубцовых процессов, благодаря чему достигается идеальный косметический и функциональный эффект.

Применение ФДТ при лечении рака полости рта не ограничивается только начальными стадиями в самостоятельном варианте. Возможно применение ФДТ в комбинации с хирургическим и лучевым методом лечения. При массивных опухолевых процессах ФДТ применяется с паллиативной целью. Изучается влияние адаптивного иммунного ответа под воздействием ФДТ.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, плоскоклеточный рак полости рта, дисплазия, предрак, органосохранное лечение рака полости рта.

Для цитирования: Панасейкин Ю.А., Филоненко Е.В., Севрюков Ф.Е., В.Н. Капинус, Польшин В.В., Исаев П.А., Каприн А.Д., Иванов С.А. Возможности фотодинамической терапии при лечении злокачественных опухолей полости рта // Biomedical Photonics. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 32–38. doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-3-32-38

Контакты: Панасейкин Ю.А., e-mail: deus2@bk.ru

POSSIBILITIES OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF MALIGNANT TUMORS OF THE ORAL CAVITY

Panaseykin Y.A., Filonenko E.V., Sevrukov F.E., Kapinus V.N., Polkin V.V., Isaev P.A.,
Kaprin A.D., Ivanov S.A.

A.Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia

Abstract

Oral mucosa cancer is a common disease with relatively low survival rates. The standard for the treatment of malignant neoplasms (MNO) of the oral mucosa is the surgical method, chemotherapy and / or radiation therapy. With the introduction of modern protocols and the improvement of current treatment methods, the increase in survival is insignificant due to the development of local and distant relapses, the appearance of simultaneous tumors of the oral cavity. Cosmetic and functional results in patients who have undergone complex treatment for oral cancer are often unsatisfactory. There is an obvious need to develop new approaches to treating patients with cancer of the oral mucosa. Photodynamic therapy (PDT) has similar properties.

With the development of endoscopic and fiber-optic equipment, the fields of PDT application have significantly expanded. Foci in the oral cavity and oropharynx became available for PDT. The early stages of oral mucosal cancer are optimal for PDT because large surface defects can be treated with minimal complications. Preservation of subepithelial and collagen structures, which is typical for PDT, promotes healing without the formation of scar processes, thereby achieving an ideal cosmetic and functional effect.

The use of PDT in the treatment of oral cavity cancer is not limited only to the initial stages in an independent version. It is possible to use PDT in combination with surgical and radiation treatment. In case of massive tumor processes, PDT is used for palliative purposes. The influence of the adaptive immune response under the influence of PDT is being studied.

Keywords: photodynamic therapy, squamous cell carcinoma of the oral cavity, dysplasia, precancer, organ-preserving treatment of oral cancer.

For citations: Panaseykin Y.A., Filonenko E.V., Sevrukov F.E., Kapinus V.N., Polkin V.V., Isaev P.A., Kaprin A.D., Ivanov S.A. Possibilities of photodynamic therapy in the treatment of malignant tumors of the oral cavity, *Biomedical Photonics*, 2021, T. 10, No. 3, pp. 32–38 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2021–10–3–32–38

Contacts: Panaseykin Y.A., e-mail: deus2@bk.ru

Введение

Ежегодно в мире регистрируется более 300 тыс. случаев заболеваемости раком слизистой полости рта и около 145,3 тыс. случаев летальных исходов от данного вида онкопатологии [1]. Эпидемиологические исследования в РФ показали, что в последние десятилетия заболеваемость и смертность от онкологических заболеваний имеют тенденцию к неуклонному росту [2]. Несмотря на то, что очаги расположены в визуально доступных зонах, часто диагноз устанавливается уже на поздних стадиях заболевания, при которых средняя 5-летняя выживаемость не превышает 5–50% [3]. При традиционных методиках лечения злокачественных новообразований (ЗНО) ротовой полости, а именно хирургическом и химиолучевом, показатели рецидивирования варьируются от 30 до 47% [4]. Кроме того, качество жизни после подобных видов лечения становится весьма скомпрометированным, ввиду косметических дефектов и отсутствия полноценной реабилитации (ксеростомия, мукозиты, фиброзы, остеомиелиты). Остается актуальным вопрос по поиску и внедрению альтернативных методик лечения с минимальными побочными эффектами. Подобными свойствами обладает фотодинамическая терапия (ФДТ).

Сегодня ФДТ является современным органосохраняющим методом лечения ЗНО, так как обладает высокой чувствительностью и специфичностью при лечении злокачественных новообразований, благодаря избирательному накоплению фотосенсибилизатора (ФС) в опухолевых тканях. Селективность накопления ФС в опухолевой ткани обусловлена низким клеточным рН, высоким содержанием лактата, низким уровнем глюкозы, аномальным характером строения стромы с обширными интерстициальными пространствами, пористой стенкой сосудистой сети, большим количеством синтезируемого коллагена и липидов.

Противоопухолевый эффект ФДТ реализуется как посредством некроза опухолевых клеток, так и путем непрямого воздействия, за счет повреждения сосудистой архитектуры опухоли, активации неспеци-

фического и специфического иммунного ответа. ФДТ вызывает апоптический ответ, минуя промежуточные пути передачи внутриклеточных сигналов, что является преимуществом при лечении опухолей с множественной лекарственной резистентностью.

С развитием эндоскопической и оптико-волоконной аппаратуры области применения ФДТ значительно расширились [5–9].

Стали доступны для воздействия ФДТ очаги, расположенные в области ротовой полости и рото-гортаноглотке. Начальные стадии рака слизистой ротовой полости идеально подходят для применения ФДТ, ввиду возможности обработки обширных поверхностных дефектов с минимальными осложнениями. Сохранение субэпителиальных и коллагеновых структур, что характерно для ФДТ, способствует заживлению без образования рубцовых процессов, благодаря чему этому достигается идеальный косметический и функциональный эффект [10].

Важной особенностью фотодинамического воздействия является возможность одновременного проведения лечебных и диагностических процедур, таких как флуоресцентная диагностика (флуоресцентная визуализация и спектроскопия).

Флуоресцентная диагностика (ФД) основана на способности клеток опухоли накапливать в повышенных концентрациях эндогенные порфирины и их производные, количество которых увеличивается при развитии патологических процессов, а также другие экзогенные (введенные извне, например, внутривенно) фотоактивные вещества – фотосенсибилизаторы, и флуоресцировать при облучении светом определенной длины волны, а специальные приборы (спектроанализаторы) определяют и фиксируют уровень флуоресценции в определенных точках. Данный метод позволяет оценить уровень накопления ФС в тканях и распространенность опухолевого процесса. Поэтому использование ФД при ЗНО полости рта позволяет с большей точностью диагностировать распространенность опухолевого поражения, выявить субклинические очаги поражения [11].

ФДТ как самостоятельный вид лечения: преимущества и недостатки

Многие исследования доказали эффективность ФДТ при лечении опухолей головы и шеи (табл. 1). Стоит отметить неоднородность исследований по лечению злокачественных новообразований ротовой полости при помощи ФДТ. Данные по применяемым ФС, источникам света и дозам облучения сильно разнятся, более того, гистологический тип, размер и анатомическое расположение не всегда четко описаны.

Одно из первых исследований по эффективности ФДТ злокачественных опухолей головы и шеи было выполнено в 1987 г. в Чикаго в институте Технологии Иллинойса. В исследование было включено 10 пациентов (11 очагов) с первичным плоскоклеточным раком головы и шеи и 1 пациент с рецидивной формой. В качестве ФС использовался фотофрин II. При этом частичная регрессия была получена в 8% случаев (1 из 12 очагов) и полная регрессия – в 83% случаев (10 из 12 очагов) [12].

С 1987 по 2000 гг. продолжались экспериментальные и клинические исследования по эффективности лечения ФДТ рака полости рта в самостоятельном варианте и в комбинации с традиционными методиками лечения [13–15].

В 2000 г. на 5-ом интернациональном конгрессе по опухолям головы и шеи были представлены результаты 2-ой фазы проспективного нерандомизированного исследования по применению ФДТ при начальных стадиях рака полости рта. В исследование было включено 114 больных раком полости рта Tis-T2 стадий. В качестве ФС использовали темпорфин в дозировке 0,15 мг/кг с последующим лазерным облучением (20 Дж/см², интенсивность 100 мВ/см², длина волны 652 нм). При применении ФДТ в самостоятельном варианте полная регрессия была получена в 85% случаях. У 6% пациентов, у которых была получена частичная регрессия, затем применяли адъювантную терапию, что в итоге позволило достичь цифры общей полной регрессии 91%. Большинство случаев полной регрессии было подтверждено морфологически. Средний период наблюдения составил 621 день. Сохранение полной регрессии в течение двух лет с момента лечения составило 89% [16].

С 2000 по 2010 гг. продолжалось активное изучение эффективности применения ФДТ при раке полости рта.

Большое ретроспективное исследование эффективности ФДТ при раке полости рта было проведено в 2010 г. Merrill A. Biel. В исследование были включены больные, которым проводили ФДТ с 1999 по 2008 гг. Общее число пациентов с начальным раком полости рта T1N0 составило 138 человек. По результатам лечения, после одного курса ФДТ у всех пациентов был отмечен полный клинический и морфологический ответ.

За период наблюдения до 211 мес (в среднем 99 мес) было отмечено семь случаев локального рецидива (5%, 131/138). Этим пациентам был проведен повторный сеанс ФДТ либо хирургическое лечение. У двух пациентов в процессе наблюдения выявлены регионарные метастазы рака в течение 3 мес после окончания лечения, что потребовало выполнения лимфаденэктомии на шее. При этом 5-ти летняя выживаемость в исследуемой когорте составила 100% [17].

В исследовании, проведенном в МРНЦ им. А.Ф. Цыба в 2011 г., по лечению плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта с применением ФС фотолон выявлена полная регрессия опухоли у 74 из 82 пациентов. При этом ФДТ проводили пациентам со стадиями T1-T4. Сроки наблюдения составили 3–127 мес. Трехлетняя общая выживаемость независимо от локализации, степени распространения опухолевого процесса и методики лечения составила 85,1±4,8% (73 из 82) [18].

В целом можно утверждать, что несмотря на значительную гетерогенность исследований, лечение начальных стадий рака полости рта (T1-T2) весьма эффективно: полный эффект наблюдается в 46–100% случаях (в среднем 80,7%) и возрастает в хронологическом порядке. При этом стоит отметить, что эффективность лечения поздних стадий (T3–4) ниже и составляет 5–57% (в среднем 35,25%).

Мультицентровое исследование по сравнению ФДТ и хирургического лечения начальных стадий рака полости рта T1-T2N0 было проведено в 2013 г. Sebastiaan A.H. и коллегами. В группе лечения ФДТ общее количество составило 152 пациента с 156 очагами плоскоклеточного рака полости рта (T1–126, T2–30). В группе хирургического лечения – 91 пациент и количество очагов T1–58, T2–33.

Получена полная регрессия для группы ФДТ: T1–86% (105/126), T2–63% (19/30), в сравнении с группой хирургического лечения 76% (44/58) для T1 и 79% (26/33) для T2 соответственно. При этом достоверной разницы в лечении ФДТ и хирургическим путем для различных T стадий не выявлено. Средний период наблюдения для пациентов из группы ФДТ составил 102,6 мес для T1 и 113,8 мес для T2, 152,7 мес и 152,8 мес для группы хирургического лечения соответственно. При сравнительном анализе выявлено преимущество хирургического лечения для T1 ($p = 0,0084$) и T2 группы ($p = 0,0260$). Однако при сравнении общей выживаемости пациентов после лечения ФДТ и хирургическим методом не выявлено достоверной разницы. В заключение авторы утверждают, что лечение пациентов ФДТ с применением mTHPC в качестве ФС и трансоральной хирургии для T1 опухолей не имеет значительных различий. При этом в группе T2 хирургическая методика показывает незначительно лучшие результаты [19].

Таблица 1

Литературные данные по эффективности ФДТ опухолей головы и шеи

Table 1

Literature data on the effectiveness of PDT of head and neck tumors

Год Year	Фотосенсибилизатор Photosensitizer	Стадия Stage	Кол-во пациентов / очагов (n) Number of patients / lesions (n)	Полный ответ n (%) Full answer n (%)	Время наблюдения (мес) Observation time (months)	Ссылки Links
1987	Фотофрин Photofrin	T1–2	10/12	7 (83)	7–18	[7]
1991	Фотофрин Photofrin	T1	23	20 (87)	8–53	[8]
1996	5-АЛК 5-ALA	SCC	6	1 (17)	76–88	[9]
1997	Темопорфин Temoporfin	T1–2 T3–4	137	6 (46) 4 (57)	6–22	[10]
2000	Темопорфин Temoporfin	T1–2	114	97 (85)	12–60	[11]
2001	Фотофрин Photofrin	T1–2	10	8 (80)	4–115	[12]
2003	Темопорфин Temoporfin	T1–2	25	21 (84)	12–69	[13]
2003	Темопорфин Temoporfin	T1–2 T3	72	7 (100) 1 (50)	6–48 3–12	[14]
2007	Темопорфин Temoporfin	T1–2	20	12 (60)	6–105	[15]
2009	Фотофрин Photofrin	T1	11	10 (91)	7–52	[16]
2010	Фотофрин Photofrin	T1–0	138	131 (95)	8–211	[17]
2011	Темопорфин Temoporfin	T1–2	38	26 (68)	60	[18]
2011	Темопорфин Temoporfin	T3–4	21	1 (5)	21–45	[19]
2011	mTHPC*	T1–2	145	99 (68)	60	[20]
2011	Фотолон Photolon	T1–4	82/86	74 (90)	3–127	[21]
2012	mTHPC*	T1–2 T3–4	47	3 (75) 2 (29)	6–80	[22]
2013	mTHPC*	T1 T2	122/126 30/30	105 (86) 19 (63)	33	[23]
2013	Фотофрин Photofrin	T1–2	18	17 (94)	24	[24]
2013	НРРН*	T1	20	17 (85)	5–40	[25]
2016	Фотофрин Photofrin	T1–2 T3	293	28 (88)	68–158	[26]

*5-АЛК – 5-Аминолевулиновая кислота, mTHPC – Мезо-тетра-гидроксифенил-хлорин, НРРН – пирофторфобид

*5-ALA – 5-Aminolevulinic acid, mTHPC – Meso-tetra-hydroxyphenyl-chlorin, НРРН – pyropheophorbide.

Мета-анализ 24 исследований по сравнению ФДТ и хирургического лечения ранних стадий рака полости рта показал, что полная регрессия при ФДТ составила 86%, при хирургической методике 80%. Соотношение рецидивов было 12% и 23% соответственно. При этом статистическая разница при сравнении методик отсутствовала [20]. Однако, хирургические вмешательства сопряжены с более серьезными осложнениями и снижают качество жизни по сравнению с ФДТ.

Учитывая результаты многочисленных ретроспективных исследований, можно с уверенностью говорить о том, что ФДТ является эффективной, альтернативной методикой лечения рака полости рта. Поверхностные очаги, с глубиной инвазии до 1,0 см, показывают наилучший ответ при лечении ФДТ. Основными преимуществами ФДТ является минимальная инвазивность, органосохранность, превосходный косметический и функциональный результат, лучшее качество жизни, возможность неоднократного применения на той же области, без суммирования токсических эффектов, сравнительно низкая стоимость лечения.

Применение ФДТ при лечении рака полости рта не ограничивается только начальными стадиями в самостоятельном варианте. Для улучшения эффективности лечения ФДТ широко применяется в комбинации с традиционными методиками лечения. Так, например, после завершения хирургического этапа проводится фотодинамическое воздействие раневой поверхности для повышения абластики. Возможен вариант проведения ФДТ первичного очага и хирургического лечения на зонах регионарного метастазирования [21].

Комбинация ФДТ с лучевой терапией является инновационным подходом. Подобная техника называется «ФДТ наночастиц (НЧ) самовозбуждения» [22]. Этот подход использует люминесцентные свойства НЧ. Под воздействием ионизирующей радиации НЧ излучают люминесценцию, что в свою очередь активирует ФС. Данная техника предоставляется несложно воспроизводимым, эффективным, мало затратным методом. Синергетические и терапевтические преимущества данной методики проявляются в более выраженном деструктивном воздействии при использовании меньших доз радиации. Лучевая терапия имеет возможность более глубокого проникновения по сравнению с видимым светом, благодаря чему применяется при лечении глубоко лежащих опухолей.

Паллиативное лечение местно-распространенных опухолей головы и шеи возможно с применением ФДТ с использованием не только дистанционного облучения лазерным светом, но и с интерстициальным (интратуморальным) облучением для уменьшения объема массивных опухолевых очагов [23]. При этом возможно достижение ремиссии, и/или симптоматического улучшения в виде снижения боли, кровотечения, распада опухоли.

Доказано влияние ФДТ на развитие адаптивного иммунитета. Canti и соавт. впервые изучил формирование иммунной памяти после ФДТ индуцированной иммуностимуляции мышей [24]. В результате, иммунокомпетентные мыши, которых лечили методом ФДТ, проявили большую способность к выживанию после реимплантации ранее выделенных опухолевых клеток.

Проводятся исследования по улучшению специфичности ФДТ и минимизации токсических эффектов на нормальные ткани. Для более точной доставки ФС последние были интегрированы в таргетные молекулы. Одной из подобных методик является расщепление ФС на моноклональные антитела (МА), имеющие опухолевоассистированные антигены, специфично экспрессированные на раковых клетках [25]. Расщепление до МА, помогает ФС специфично накапливаться в опухолевых клетках, избегая здоровые. Конъюгирование ФС со специфическими противоопухолевыми компонентами позволяют достичь следующих преимуществ – улучшенная растворимость в водных средах, более глубокое и быстрое тканевое проникновение, эффективная элиминация ФС из кровообращения, значительно меньшая почечная нагрузка [26].

Для достижения более высокой прецизионности и более глубокого проникновения, были изобретены ФС, поглощающие два фотона [27]. При двухфотонной ФДТ используется сверхскоростные импульсы инфракрасного света таким образом, что два фотона относительно низкой идентичной энергии одновременно поглощаются ФС. Поскольку каждый фотон вносит половину энергии возбуждения, необходима более длинная волна для получения радикалов кислорода. Это позволяет свету проникать глубже в ткань ввиду более низкого рассеивания и поглощения [28]. Описывается эффективность ФДТ на глубине до 2 см [27]. Таким образом, может быть улучшена специфичность ФДТ.

Заключение

Ввиду обширного распространения опухолевых поражений, мультифокального роста очагов и частых рецидивов, лечение поверхностных форм рака полости рта представляет собой огромную проблему. В свете доказательств, доступных из различных ретро- и перспективных исследований можно сделать вывод, что ФДТ является альтернативным методом лечения ранних злокачественных образований как в самостоятельном варианте, так и в качестве адъювантной терапии в сочетании с другими подходами. Так же ФДТ может улучшить качество жизни при неоперабельных, местнораспространенных или рецидивных опухолях.

Совместно с разработками по доставке ФС и Т-вакцин, более глубоким познанием молекулярных путей клеточной смерти, ангиональных механизмов

и их роли в развитии иммунного ответа, могут быть разработаны наиболее эффективные протоколы лечения, основанные на методике ФДТ. Необходимы рандомизированные клинические исследования, сравнивающие ФДТ и стандартные методики лечения

пациентов со злокачественными новообразованиями. Это позволит ФДТ стать одной из основных методик по лечению ранних поражений наряду с паллиативным лечением местнораспространенных рецидивных и резистентных опухолей головы и шеи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in Globoscan 2012//*Int. J. Cancer*. – 2015. – Vol. 136. – P. 359–386.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петров Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году. (заболеваемость и смертность) МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России. – 2017. – С. 11.
3. Hicks W.L., Loree T.R., Garcia R.I., et al. Squamous cell carcinoma of the floor of mouth: a 20-year review//*Head Neck*. – 1997. – Vol. 19 (5). – P. 400–405.
4. Wang B., Zhang S., Yue K., Wang X.D. The recurrence and survival of oral squamous cell carcinoma: A report of 275 cases//*Chin. J. Cancer*. – 2013. – Vol. 32. – P. 614–618.
5. Шинкарев С.А., Болдырев С.В., Загадаев А.П., Подольский В.Н., Борисов В.А., Костюшина Ю.И. Антимикробная фотодинамическая терапия в голосовой реабилитации пациентов после ларингэктомии//*Biomedical Photonics*. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 11–16. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-1-11-16>
6. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V., Kozlov D.N., Smirnov V.V. Photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEN//*Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering*. – 1995. – Vol. 2325. – P. 367–374.
7. Filonenko E.V. The history of development of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy and their capabilities in oncology//*Russian Journal of General Chemistry*. – 2015. – Vol. 85 (1). – P. 211–216.
8. Sokolov V.V., Filonenko E.V., Telegina L.V., Boulgakova N.N., Smirnov V.V. Combination of fluorescence imaging and local spectrophotometry in fluorescence diagnostics of early cancer of larynx and bronchi//*Quantum Electronics*. – 2002. – Vol. 32 (11). – P. 963–969.
9. Filonenko E.V., Kozlov D.N., Smirnov V.V. First clinical results with a new drug for PDT//*Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering*. – 1995. – Vol. 2325. – P. 364–366.
10. Verrico A.K., Haylett A.K., Moore J.V. In vivo expression of the collagen-related heat shock protein HSP47, following hyperthermia or photodynamic therapy//*Lasers Med. Sci.* – 2001. – Vol. 16. – P. 192–198.
11. Филоненко Е.В. Диссертация на соискание степени доктора медицинских наук на тему «Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в онкологии».
12. Grossweiner L.I., Hill J.H., Lobraico R.V. Photodynamic therapy of head and neck squamous cell carcinoma: Optical dosimetry and clinical trial//*Photochem. Photobiol.* – 1987. – Vol. 46. – P. 911–917.
13. Gluckman J.L. Hematoporphyrin photodynamic therapy: Is there truly a future in head and neck oncology? Reflections on a 5-year experience//*Laryngoscope*. – 1991. – Vol. 101. – P. 36–42.
14. Fan K.F., Hopper C., Speight P.M., Buonaccorsi G., MacRobert A.J., Bown S.G. Photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid for premalignant and malignant lesions of the oral cavity//*Cancer*. – 1996. – Vol. 78. – P. 1374–1383.

REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in Globoscan 2012. *Int. J. Cancer*, 2015, Vol. 136, pp. 359–386.
2. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrov G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2015. (morbidity and mortality) of the P.A. MNIOI after P.A. Herzen a branch of the federal State Budgetary Institution «NMIRS» of the Russia Federation Publ, 2017, p. 11. (in Russian)
3. Hicks W.L., Loree T.R., Garcia R.I., et al. Squamous cell carcinoma of the floor of mouth: a 20-year review. *Head Neck*, 1997, Vol. 19 (5), pp. 400–405.
4. Wang B., Zhang S., Yue K., Wang X.D. The recurrence and survival of oral squamous cell carcinoma: A report of 275 cases. *Chin. J. Cancer*, 2013, Vol. 32, pp. 614–618.
5. Shinkarev S.A., Boldyrev S.V., Zagadaev A.P., Podolsky V.N., Borisov V.A., Kostyushina Yu.I. Antimicrobial photodynamic therapy in voice rehabilitation of patients after laryngectomy. *Biomedical Photonics*, 2021, Vol. 10 (1), pp. 11–16. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-1-11-16> (in Russian)
6. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V., Kozlov D.N., Smirnov V.V. Photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEN. *Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering*, 1995, Vol. 2325, pp. 367–374.
7. Filonenko E.V. The history of development of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy and their capabilities in oncology. *Russian Journal of General Chemistry*, 2015, Vol. 85 (1), pp. 211–216.
8. Sokolov V.V., Filonenko E.V., Telegina L.V., Boulgakova N.N., Smirnov V.V. Combination of fluorescence imaging and local spectrophotometry in fluorescence diagnostics of early cancer of larynx and bronchi. *Quantum Electronics*, 2002, Vol. 32 (11), pp. 963–969.
9. Filonenko E.V., Kozlov D.N., Smirnov V.V. First clinical results with a new drug for PDT. *Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering*, 1995, Vol. 2325, pp. 364–366.
10. Verrico A.K., Haylett A.K., Moore J.V. In vivo expression of the collagen-related heat shock protein HSP47, following hyperthermia or photodynamic therapy. *Lasers Med. Sci.*, 2001, Vol. 16, pp. 192–198.
11. Filonenko E.V. Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences on the topic «Fluorescent diagnostics and photodynamic therapy in oncology». (in Russian)
12. Grossweiner L.I., Hill J.H., Lobraico R.V. Photodynamic therapy of head and neck squamous cell carcinoma: Optical dosimetry and clinical trial. *Photochem. Photobiol.*, 1987, Vol. 46, pp. 911–917.
13. Gluckman J.L. Hematoporphyrin photodynamic therapy: Is there truly a future in head and neck oncology? Reflections on a 5-year experience. *Laryngoscope*, 1991, Vol. 101, pp. 36–42.
14. Fan K.F., Hopper C., Speight P.M., Buonaccorsi G., MacRobert A.J., Bown S.G. Photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid for premalignant and malignant lesions of the oral cavity. *Cancer*, 1996, Vol. 78, pp. 1374–1383.
15. Fan K.F., Hopper C., Speight P.M., Buonaccorsi G.A., Bown S.G. Photodynamic therapy using mTHPC for malignant disease in the oral cavity. *Int. J. Cancer*, 1997, Vol. 73, pp. 25–32.

15. Fan K.F., Hopper C., Speight P.M., Buonaccorsi G.A., Bown S.G. Photodynamic therapy using mTHPC for malignant disease in the oral cavity//*Int.J. Cancer.* – 1997– Vol. 73. – P. 25–32.
16. Hopper C. Photodynamic therapy with Foscan (temoporfin) in primary squamous cell carcinoma of the head and neck//*Proceedings Fifth International Congress on Head and Neck Oncology*; San Francisco, USA. July. – 2000.
17. Biel M.A. Photodynamic therapy of head and neck cancers//*Methods Mol. Biol.* – 2010. – Vol. 635. – P. 281–293.
18. Полькин В.В. диссертация «Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором «Фотолон» в самостоятельном и комплексном лечении рака слизистой оболочки полости рта». – 2011.
19. Sebastiaan A.H., De Visscher S.A., Melchers L.J., Dijkstra P.U., Karakullukcu B., Tan I.B., Hopper C., Roodenburg J.L., Witjes M.J. Mthpc-mediated photodynamic therapy of early stage oral squamous cell carcinoma: A comparison to surgical treatment//*Ann. Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 20. – P. 3076–3082.
20. Cerrati E.W., Nguyen S.A., Farrar J.D., Lentsch E.J. The efficacy of photodynamic therapy in the treatment of oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis//*Ear Nose Throat J.* – 2015. – Vol. 94. – P. 72–79.
21. Allison R.R., Sibata, C., Gay H. Pdt for cancers of the head and neck//*Photodiagn. Photodyn. Ther.* – 2009. – Vol. 6. – P. 1–2.
22. Chen W., Zhang, J. Using nanoparticles to enable simultaneous radiation and photodynamic therapies for cancer treatment. *J. Nanosci. Nanotechnol.* – 2006. – Vol. 6. – P. 1159–1166.
23. Huang Z. A Review of Progress in Clinical Photodynamic Therapy//*Technol. Cancer Res. Treat.* – 2005. – Vol. 4, № 3. – P. 283–293.
24. Canti G., Lattuada D., Nicolin A.Э., Taroni P., Valentini G., Cubeddu R. Antitumor immunity induced by photodynamic therapy with aluminum disulfonated phthalocyanines and laser light//*Anticancer Drugs.* – 1994. – Vol. 5. – P. 443–447.
25. Solban N., Rizvi I., Hasan, T. Targeted photodynamic therapy//*Lasers Surg. Med.* – 2006. – Vol. 38. – P. 522–531.
26. Staneloudi C., Smith K.A., Hudson R., Malatesti N., Savoie H., Boyle R.W., Greenman J. Development and characterization of novel photosensitizer: SCFV conjugates for use in photodynamic therapy of cancer//*Immunology.* – 2007. – Vol. 120. – P. 512–517.
27. Starkey J.R., Rebane A.K., Drobizhev M.A., Meng F., Gong A., Elliott A., McInerney K., Spangler C.W. New two-photon activated photodynamic therapy sensitizers induce xenograft tumor regressions after near-IR laser treatment through the body of the host mouse//*Clin. Cancer Res.* – 2008. – Vol. 14. – P. 6564–6573.
28. Brown, S. Photodynamic therapy: Two photons are better than one//*Nat. Photon.* – 2008. – Vol. 2. – P. 394–395.
16. Hopper C. Photodynamic therapy with Foscan (temoporfin) in primary squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proceedings Fifth International Congress on Head and Neck Oncology*; San Francisco, USA. July. – 2000.
17. Biel M.A. Photodynamic therapy of head and neck cancers. *Methods Mol. Biol.* 2010, Vol. 635, pp. 281–293.
18. Polkin V.V. dissertation «Photodynamic therapy with «Photolon» photosensitizer in the independent and complex treatment of cancer of the oral mucosa», 2011. (in Russian)
19. Sebastiaan A.H., De Visscher S.A., Melchers L.J., Dijkstra P.U., Karakullukcu B., Tan I.B., Hopper C., Roodenburg J.L., Witjes M.J. Mthpc-mediated photodynamic therapy of early stage oral squamous cell carcinoma: A comparison to surgical treatment. *Ann. Surg. Oncol.* 2013, Vol. 20, pp. 3076–3082.
20. Cerrati E.W., Nguyen S.A., Farrar J.D., Lentsch E.J. The efficacy of photodynamic therapy in the treatment of oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Ear Nose Throat J*, 2015, Vol. 94, pp. 72–79.
21. Allison R.R., Sibata, C., Gay H. Pdt for cancers of the head and neck. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2009, Vol. 6, pp. 1–2.
22. Chen W., Zhang, J. Using nanoparticles to enable simultaneous radiation and photodynamic therapies for cancer treatment. *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2006, Vol. 6, pp. 1159–1166.
23. Huang Z. A Review of Progress in Clinical Photodynamic Therapy//*Technol. Cancer Res. Treat.* – 2005. – Vol. 4, № 3. – P. 283–293.
24. Canti G., Lattuada D., Nicolin A.Э., Taroni P., Valentini G., Cubeddu R. Antitumor immunity induced by photodynamic therapy with aluminum disulfonated phthalocyanines and laser light. *Anticancer Drugs*, 1994, Vol. 5, pp. 443–447.
25. Solban N., Rizvi I., Hasan, T. Targeted photodynamic therapy. *Lasers Surg. Med.* 2006, Vol. 38, pp. 522–531.
26. Staneloudi C., Smith K.A., Hudson R., Malatesti N., Savoie H., Boyle R.W., Greenman J. Development and characterization of novel photosensitizer: SCFV conjugates for use in photodynamic therapy of cancer. *Immunology*, 2007, Vol. 120, pp. 512–517.
27. Starkey J.R., Rebane A.K., Drobizhev M.A., Meng F., Gong A., Elliott A., McInerney K., Spangler C.W. New two-photon activated photodynamic therapy sensitizers induce xenograft tumor regressions after near-IR laser treatment through the body of the host mouse. *Clin. Cancer Res.* 2008, Vol. 14, pp. 6564–6573.
28. Brown, S. Photodynamic therapy: Two photons are better than one. *Nat. Photon.* 2008, Vol. 2, pp. 394–395.

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ

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

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

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

Метаданные необходимо дополнительно внести в отдельную электронную форму.

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

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

Рекомендуемый объем статьи, включая таблицы и литературу – в пределах 12–15 страниц формата A4. Все страницы должны быть пронумерованы (нумерация страниц начинается с титульной).

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

Титульная страница должна содержать:

- название статьи (выравнивание по центру, заглавные буквы);
- инициалы и фамилию каждого автора (выравнивание по центру);

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

На английском языке необходимо продублировать: фамилию и инициалы автора(ов), название статьи, аннотацию, ключевые слова.

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

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

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

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

Используемый в статье иллюстративный материал (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должен быть контрастным, рисунки – четкими. На микрофо-

тографиях необходимо указать метод окраски, увеличение. Все подписи, используемые в схемах, графиках и т.д., а также названия рисунков должны быть продублированы на английском языке через “/”.

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

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

За точность библиографии несет ответственность Автор.

Пример оформления списка литературы:

1. Миронов А.Ф. Фотодинамическая терапия – новый эффективный метод диагностики и лечения злокачественных опухолей // Соросовский образовательный журнал. – 1996. – № 8. – С. 32–40.
2. Кармакова Т.А., Филоненко Е.В., Феофанов А.В. и соавт. Динамика накопления и распределение АЛК-индуцированного протопорфирина IX в ткани базальноклеточного рака // Российский биотерапевтический журнал. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 26.
3. Фут К. Свободные радикалы в биологии // пер. с англ. – М.: Мир, 1979. – Т. 2. – С. 96 – 150.
4. Castano A.P. et al. Mechanisms in photodynamic therapy: part one – photosensitizers, photochemistry and cellular localization // Photodiag. Photodynam. Ther. – 2004. – Vol. 1. – P. 279–293.

Все статьи, поступающие в редакцию, проходят многоступенчатое рецензирование, замечания

рецензентов направляются Автору без указания имен рецензентов. После получения рецензий и ответов Автор редколлегия принимает решение о публикации (или отклонении) статьи.

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

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

Публикация статей в журнале бесплатная.

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

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