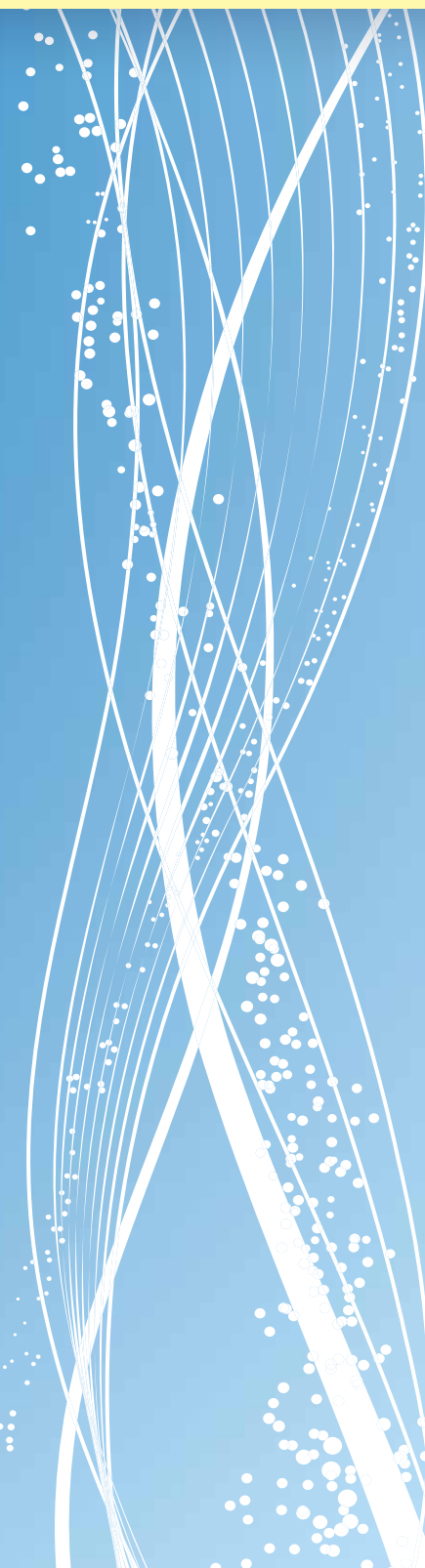


ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ терапия И ФОТОДИАГНОСТИКА

№ 1/2015

В НОМЕРЕ:

- Основные этапы развития фотодинамической терапии в России
- Фотодинамическая терапия экспериментальной саркомы М-1 крыс с фотосенсибилизатором борированным хлорином
- Флюоресцентная диагностика с аласенсом у больных раком кожи
- Флюоресцентная диагностика заболеваний шейки матки



РЕДАКЦИЯ:

Главный редактор
Зам. главного редактора

Зав. редакцией
Научный редактор

Литературный редактор
Переводчик
Компьютерная верстка

Филоненко Е.В.
Каплан М.А.
Соколов В.В.
Странацко Е.Ф.
Иванова-Радкевич В.И.
Решетов Д.Н.
Грин М.А.
Моисеева Р.Н.
Урлова А.Н.
Ганеева И.Я.

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

Подписной индекс «Роспечать» 70249

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

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

Тираж – 1000 экз.

®Перепечатка полностью или частями возможна только с письменного разрешения редакции

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ терапия и фотодиагностика

PHOTODYNAMIC therapy and photodiagnosis

УЧРЕДИТЕЛИ:

НП «Национальная Фотодинамическая Ассоциация»
ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Филоненко Е.В., доктор медицинских наук, профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Акопов А.Л., доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)
Вельшер Л.З., доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Гельфонд М.Л., доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)
Истомин Ю.П., доктор медицинских наук, профессор (Беларусь, Минск)
Каплан М.А., доктор медицинских наук, профессор (Обнинск) – зам. гл. редактора
Лощенов В.Б., доктор физико-математических наук, профессор (Москва)
Лукьянец Е.А., доктор химических наук, профессор (Москва)
Мионов А.Ф., доктор химических наук, профессор (Москва)
Пономарев Г.В., доктор химических наук, профессор (Москва)
Романко Ю.С., доктор медицинских наук (Обнинск)
Соколов В.В., доктор медицинских наук, профессор (Москва) – зам. гл. редактора
Стаханов М.Л., доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Странадко Е.Ф., доктор медицинских наук, профессор (Москва) – зам. гл. редактора
Титова В.А., доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Шахова Н.М., доктор медицинских наук, профессор (Нижний Новгород)
Якубовская Р.И., доктор биологических наук, профессор (Москва)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Барышников А.Ю., доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Белый Ю.А., доктор медицинских наук, профессор (Обнинск)
Бриль Г.Е., доктор медицинских наук, профессор (Саратов)
Владимиров Ю.А., Академик РАН, доктор биологических наук, профессор (Москва)
Ворожцов Г.Н., Чл.-корр. РАН, доктор химических наук, профессор (Москва)
Гейниц А.В., доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Каприн А.Д., Чл.-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Коробов А.М., доктор физико-математических наук, профессор (Украина, Харьков)
Махсон А.Н., доктор медицинских наук, профессор (Красногорск)
Петрищев Н.Н., доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)
Попучиев В.В., доктор медицинских наук, профессор (Обнинск)
Сдвижков А.М., доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Тучин В.В., доктор физико-математических наук, профессор (Саратов)
Чиссов В.И., Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Чойнзонов Е.Ц., Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор (Томск)

FOUNDERS:

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

EDITOR-IN-CHIEF:

Filonenko E.V., doctor of medical science, professor

EDITORIAL BOARD:

Akopov A.L., doctor of medical science, professor (Saint-Petersburg)
Velsher L.Z., doctor of medical science, professor (Moscow)
Gelfond M.L., doctor of medical science, professor (Saint-Petersburg)
Istomin Yu.P., doctor of medical science, professor (Belarus, Minsk)
Kaplan M.A., doctor of medical science, professor (Obninsk) – deputy chief editor
Loschenov V.B., doctor of physics and mathematics, professor (Moscow)
Lukyanets E.A., doctor of chemistry, professor (Moscow)
Mironov A.F., doctor of chemistry, professor (Moscow)
Ponomarev G.V., doctor of chemistry, professor (Moscow)
Romanko Yu.S., doctor of medical science (Obninsk)
Sokolov V.V., doctor of medical science, professor (Moscow) – deputy chief editor
Stakhanov M.L., doctor of medical science, professor (Moscow)
Stranadko E.F., doctor of medical science, professor (Moscow) – deputy chief editor
Titova V.A., doctor of medical science, professor (Moscow)
Shakhova N.M., doctor of medical science, professor (Nizhny Novgorod)
Yakubovskaya R.I., doctor of biological sciences, professor (Moscow)

EDITORIAL COUNCIL:

Baryshnikov A.Yu., doctor of medical science, professor (Moscow)
Belyi Yu.A., doctor of medical science, professor (Obninsk)
Brill G.E., doctor of medical science, professor (Saratov)
Vladimirov Yu.A., Academician of RAS, doctor of biological sciences, professor (Moscow)
Vorzhtsov G.N., Corresponding member of RAS, doctor of chemistry, professor (Moscow)
Geinits A.V., doctor of medical science, professor (Moscow)
Kaprin A.D., Corresponding member of RAS, doctor of medical science, professor (Moscow)
Korobov A.M., doctor of physics and mathematics, professor (Ukraine, Kharkov)
Makhson A.N., doctor of medical science, professor (Krasnogorsk)
Petrishev N.N., doctor of medical science, professor (Saint-Petersburg)
Popuchiev V.V., doctor of medical science, professor (Obninsk)
Sdvizhkov A.M., doctor of medical science, professor (Moscow)
Tuchin V.V., doctor of physics and mathematics, professor (Saratov)
Chissov V.I., Academician of RAS, doctor of medical science, professor (Moscow)
Choinzonov E.Ts., Academician of RAS, doctor of medical science, professor (Tomsk)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Основные этапы развития фотодинамической терапии в России

Е.Ф. Странадко

3

Фотодинамическая терапия экспериментальной саркомы М-1 крыс с фотосенсибилизатором борированным хлорином

Ю.С. Осипчук, М.А. Каплан, В.В. Дрожжина, В.А. Полякова

11

Флюоресцентная диагностика с аласенсом у больных раком кожи

Е.В. Филоненко

14

Флюоресцентная диагностика заболеваний шейки матки

И.П. Аминодова

18

МЕДИЦИНСКИЕ
ТЕХНОЛОГИИ**Фотодинамическая терапия начального рака полых органов**

Е.В. Филоненко, В.В. Соколов, В.Д. Мененков, Г.П. Крылова

22

ПРЕСС-РЕЛИЗ

II академическая школа «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика: основы применения в клинической практике»

26

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Требования к оформлению статей

28

ORIGINAL ARTICLES

Main stages of development of photodynamic therapy in Russia

Stranadko EF

3

Photodynamic therapy of experimental rat sarcoma M-1 with photosensitizer borated chlorine

Osipchuk JS, Kaplan MA, Drozhzhina VV, Polyakova VA

11

Fluorescence diagnosis with alasens in patients with skin cancer

Filonenko EV

14

Fluorescence diagnosis of cervical pathology

Aminodova IP

18

MEDICAL
TECHNOLOGY**Photodynamic therapy for early cancer of hollow organs**

Filonenko EV, Sokolov VV, Menenkov VD, Krylova GP

22

PRESS RELEASE

II academic school «Photodynamic therapy and photodiagnosis: fundamentals of use in clinical practice»

26

INFORMATION FOR AUTHORS

Requirements for submission

28

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В РОССИИ

Е.Ф. Странадко

ФГБУ «ГНЦ лазерной медицины» ФМБА РФ, Москва

Резюме

В статье описаны основные этапы развития и становления метода фотодинамической терапии (ФДТ) в России. Даны краткие характеристики фотосенсибилизаторов, разрешенных к клиническому применению в России, в числе которых фотогем, фотосенс, аласенс, радахлорин и фотодитазин. Приведены их физико-химические и спектральные характеристики, лекарственные формы, результаты доклинических исследований и опыт пострегистрационного применения. Перечислены основные исследовательские центры, занимающиеся проблемами ФДТ.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотогем, фотосенс, аласенс, фотодитазин, радахлорин.

В 2012 г. исполнилось 20 лет со времени начала клинического применения фотодинамической терапии (ФДТ) в России. Инициатором разработки метода ФДТ в СССР стал директор института лазерной хирургии Минздрава СССР член-корреспондент РАМН, проф. О.К. Скобелкин. Он организовал группу инициативных исследователей для создания отечественных фотосенсибилизаторов и разработки лазерных аппаратов для ФДТ [1, 2]. Одновременно с началом исследований по разработке метода ФДТ в ГНЦ лазерной медицины, аналогичные исследования были начаты в МНИОИ им. П.А. Герцена по инициативе директора института академика РАМН, проф. В.И. Чиссова. Успешное проведение доклинических исследований позволило сотрудникам института уже в 1984 г. опубликовать результаты данных исследований [3].

Работа велась одновременно по ряду направлений:

- скрининг различных химических соединений в целях поиска препаратов, обладающих фотосенсибилизирующими свойствами (МИТХТ им. М.В. Ломоносова, ГНЦ лазерной медицины, МНИОИ им. П.А. Герцена);
- выделение и химическая модификация гематопорфиринов (МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Институт биофизики МЗ РФ, Ивановский химико-технологический институт) и хлоринов (ВНИИ «Биотехника» Минмедпрома, Минский институт фотобиологии);
- разработка систем доставки лазерного излучения и дозиметрии (ВНИИ оптических и физических измерений, МВТУ им. Н.Э. Баумана, ИОФ им. А.М. Прохорова РАН, МГУ им. М.В. Ломоносова, ГНЦ лазерной медицины МЗ РФ);
- изучение молекулярных и мембранных механизмов фотодинамического эффекта в модельных системах (МГУ им. М.В. Ломоносова, ГНЦ лазерной

медицины МЗ РФ, Минский институт фотобиологии, Минский университет и медицинский институт);

- исследование фармакокинетики фотосенсибилизаторов и деструкции перевиваемых опухолей (ГНЦ лазерной медицины МЗ РФ, МНИОИ им. П.А. Герцена, ОНЦ АМН РФ, Минский и Вильнюсский институты онкологии).

В результате исследований, проведенных в ГНЦ лазерной медицины, на этапе доклинического изучения общетоксического и специфического видов действия производных гематопорфирина были определены средние смертельные дозы производного гематопорфирина, изучена острая темновая и световая токсичность, определены границы терапевтических доз в зависимости от различных световых режимов, впервые описаны закономерности фотосенсибилизированного танатогенеза. Экспериментально были изучены особенности фармакокинетики при внутривенном и внутрибрюшинном способах введения фотосенсибилизатора, установлены бесспорные преимущества производного гематопорфирина для диагностики и лечения злокачественных опухолей перед другими красителями. В опытах на крысах была доказана большая эффективность ФДТ при внутривенном введении фотосенсибилизатора [4, 5].

Особый интерес к порфиринам был обусловлен уникальным сочетанием спектрально-энергетических и химических характеристик, которые обеспечивают не только интенсивное поглощение светового излучения в видимом диапазоне света, но и преобразование его с высокой интенсивностью в энергию высокореактивных интермедиатов, способных вызвать глубокие повреждения различных компонентов биологических структур, прежде всего злокачественных опухолей [6, 7].

В 80-х гг. XX века в МИТХТ им. М.В. Ломоносова под руководством проф. А.Ф. Миронова были развер-

нута исследования по скринингу различных красителей для выявления фотосенсибилизирующих свойств и химической модификации гематопорфирина. В 1990 г. в МИТХТ группой ученых под руководством проф. А.Ф. Миронова совместно с сотрудниками ГНЦ лазерной медицины и МНИОИ им. П.А. Герцена был получен первый отечественный фотосенсибилизатор, относящийся к группе производных гематопорфирина, аналога американского фотофрина II, который был назван фотогем [8].

Несмотря на появление лекарственной формы фотогема, еще не были определены в клинических условиях его фотосенсибилизирующие свойства, эффективные лечебные дозы, широта терапевтического действия, оптимальные параметры лазерного излучения, кожная фототоксичность и возможные другие побочные реакции и осложнения.

На основании ранее проведенного доклинического изучения специфического фотосенсибилизирующего (световая токсичность) и общетоксического (темновая токсичность) действия фотогема в ГНЦ лазерной медицины и МНИОИ им. П.А. Герцена были проведены предклинические испытания ФДТ перевиваемых опухолей на экспериментальных животных [3–5], в результате получено разрешение Фармакологического комитета СССР на клинические испытания. Уже в феврале 1992 г. в ГНЦ лазерной медицины и в октябре 1992 г. в МНИОИ им. П.А. Герцена приступили к клиническим испытаниям метода ФДТ с фотогемом [9, 10]. Среди ученых, впервые применивших метод ФДТ в клинической практике в рамках проведения I фазы клинических испытаний фотогема, были врачи-онкологи Е.Ф. Странадко, В.В. Соколов и Е.В. Филоненко.

Была подготовлена материально-техническая база для применения ФДТ в клинике. Параллельно с этим разрабатывались отечественные лазеры и нелазерные источники света для ФДТ с фотогемом.

Вначале ФДТ применялась при наиболее доступных опухолях наружных локализаций: раке кожи, внутрикожных метастазах рака молочной железы и меланомы, раке языка и слизистой оболочки полости рта. Первыми пациентами были больные с рецидивными и метастатическими опухолями, абсолютно бесперспективные для традиционных методов лечения (хирургического, лучевого, комбинированного и даже комплексного). ФДТ проводили в стационарных условиях, в специально оборудованных затемненных палатах, после проб на лекарственную аллергию к фотогему и чувствительность к лазерному свету. Клинические испытания проводились довольно интенсивно. За первый год методом ФДТ было пролечено 33 больных с различными злокачественными опухолями. Несмотря на тяжелый контингент подвергнутых ФДТ больных, у 30 из них (91%) был получен положительный эффект, в том числе у 16 (48,5%) – полная регрессия опухоли.

Результаты первого года клинических испытаний ФДТ с фотогемом были доложены на первом Евро-

пейском конгрессе по ФДТ рака 1–4 сентября 1993 г. в г. Будапешт (Венгрия).

Впервые в России в сентябре 1992 г. метод ФДТ был применен для эндоскопического лечения стенозирующего центрального рака нижней доли левого легкого с ателектазом в ГНЦ Лазерной медицины, а в ноябре 1992 г. – для лечения раннего центрального рака верхней доли правого легкого в МНИОИ им. П.А. Герцена [9–13].

На IV съезде онкологов России в 1995 г. проф. Е.Ф. Странадко выступил со следующим заявлением: «Лазеры в онкологии завоевывают все более твердые позиции. Фотодинамическая терапия – это новое перспективное направление – займет в ближайшие годы свое заслуженное место среди медицинских технологий по лечению рака. К следующему съезду онкологов России будут иметь в своем арсенале научно обоснованный оригинальный метод лечения рака». Дальнейшее развитие ФДТ злокачественных новообразований в России подтвердило правильность этого прогноза.

Важным этапом развития ФДТ в России явилось участие ГНЦ «НИОПИК», где в 1994 г. был синтезирован и передан на клинические испытания фотосенсибилизатор второго поколения фотосенс – сульфированный фталоцианин алюминия (длина волны возбуждающего света 675 нм). Впервые о клиническом применении фотосенса для ФДТ рака различной локализации сообщалось на Объединенной конференции Европейской лазерной ассоциации и Международного общества биомедицинской оптики, проходившей 9–10 сентября 1994 г. во Франции. В последующем в ГНЦ «НИОПИК» был разработан и передан для клинических испытаний аналог зарубежной 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) – аласенс. В дальнейшем клинические исследования по ФДТ с фотосенсом в рамках клинических испытаний развернулись и в других научно-исследовательских институтах Москвы и лечебных учреждениях России [5, 6, 13–21].

МРНЦ РАМН (г. Обнинск) также принял участие в разработке проблем ФДТ и ее практического применения в клинике с 1998 г. Благодаря активной деятельности проф. М.А. Каплана и поддержке директора Центра академика РАМН, проф. А.Ф. Цыба были созданы клиническое отделение и экспериментальная база. Были проведены исследования по проблеме ФДТ и ее роли в комбинированном лечении злокачественных новообразований [22, 23].

В последующие годы клинические испытания метода ФДТ в России приобрели более масштабный характер и стали проводиться в ряде региональных центров лазерной медицины, на клинических базах кафедр медицинских университетов и в практических лечебных учреждениях [6, 20, 21, 24].

Организованы кабинеты ФДТ во многих территориальных центрах лазерной медицины, областных и городских онкологических диспансерах.

В 1996–1998 гг. в ИБХ РАМН им. В.Н. Ореховича проф. Г.В. Пономаревым и его учениками создан ряд фотосенсибилизаторов второго поколения, производных хлорина e_6 – фотодитазин, радахлорин и др. В 1998–2000 гг. в ГНЦ лазерной медицины начаты клинические испытания фотодитазина, а в МНИОИ им. П.А. Герцена – радахлорина [25–27]. Они проведены на 78 опухолях наружных и внутренних локализаций у 72 больных. Фотодитазин и радахлорин имеют целый ряд преимуществ перед фотосенсибилизаторами первого поколения.

В настоящее время фотосенсибилизаторы хлориновой группы наиболее востребованы в России, как и во всем мире [2, 28–33]. Все перечисленные выше фотосенсибилизаторы российского производства зарегистрированы и разрешены МЗ РФ к медицинскому применению в клинической практике. Создана отечественная лазерная аппаратура для флюоресцентной диагностики и проведения ФДТ (ИОФ им. А.М. Прохорова РАН, ООО «БИОСПЕК» (Москва), руководитель – проф. В.Б. Лощенов; ОАО «Милон-Лакта» (Москва); ООО «Аткус», ЗАО «Полупроводниковые приборы» (Санкт-Петербург и др.) [34–36].

В ведущих научных центрах России, специализирующихся на лазерной медицине, онкологии и медицинской физике проводят экспериментальные и клинические исследования новых фотосенсибилизаторов, разрабатывают методики флюоресцентной диагностики и ведут клинические протоколы ФДТ опухолей основных локализаций, а также целого ряда неопухолевых заболеваний [14, 24, 34, 37–39].

Для популяризации знаний по ФДТ и объединения усилий отдельных научно-исследовательских институтов и центров лазерной медицины на базе ГНЦ лазерной медицины в 1995 г. был проведен Всероссийский симпозиум по фотодинамической терапии. В последующем аналогичные симпозиумы с международным участием проводили каждые 2 года (1997, 1999, 2001 гг.), изданы труды симпозиумов, включающие публикации по клиническим, экспериментальным и техническим исследованиям. Начиная с 2003 г. проводятся секционные заседания по ФДТ в рамках Всероссийской научно-практической конференции по лазерной медицине. Труды этих конференций публикуются в журнале «Лазерная медицина». Однако бурное развитие метода в России сделало недостаточным формат проведения общения специалистов по фотодинамической терапии только в рамках секционного заседания, следствием чего стали организация и проведение, начиная с 2012 г., ежегодной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика».

В ГНЦ Лазерной медицины, МНИОИ им. П.А. Герцена, АНО «Аттестационный академический лазерный центр» (г. Калуга), И ГМУ им. И.М. Сеченова и некоторых других институтах России ведется преподавание

курса по фотодинамической терапии. Для повышения эффективности клинической, преподавательской и других видов деятельности, направленных на развитие метода ФДТ в России, с 2001 г. на базе МНИОИ им. П.А. Герцена создан и функционирует Центр лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МЗ РФ (руководитель Центра – проф. Филоненко Е.В.).

В российской печати опубликованы сообщения о более чем 10 000 больных, пролеченных методом ФДТ, имевших около 20 000 опухолевых очагов [11, 14, 18, 28, 40]. Множественность опухолей обусловлена преобладанием среди пролеченных больных злокачественных новообразований кожи. Широкое внедрение ФДТ рака кожи обусловлено простотой, безопасностью и высокой эффективностью этого метода по сравнению с традиционными методами – хирургическим лечением и лучевой терапией [41].

Для лечения обтурирующих злокачественных опухолей трахеи, крупных бронхов, пищевода и кардиального отдела желудка, пищеводно-кишечных и пищеводно-желудочных анастомозов применяется паллиативная эндоскопическая ФДТ. Лидерами в применении эндоскопической ФДТ стали МНИОИ им. П.А. Герцена, ФГБУ «МРНЦ». Различные аспекты эндоскопической ФДТ разрабатываются в ФГБУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова», ФГБУ «ГНЦ лазерной медицины ФМБА России», МОНИКИ им. Н.Ф. Владимирского и других центрах [12, 42–45]. ФДТ успешно применяется при лечении рака большого дуоденального сосочка и внепеченочных желчных протоков [43, 46, 47].

Перспективным направлением исследований стало применение ФДТ в составе многокомпонентных комбинированных и комплексных методов лечения злокачественных новообразований. Последние десять лет эти исследования активно ведутся в ФГБУ «РНЦР» Росмедтехнологий (г. Москва), ФГБУ «МРНЦ» (г. Обнинск), ФГБУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» МЗ РФ (г. Санкт-Петербург) [48–51].

Все более популярной в России становится антибактериальная ФДТ длительно незаживающих гнойных ран с антибиотико-резистентной флорой, трофических язв сосудистой этиологии, асептической и других гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей и кожи [52–54]. Клиническому этапу антибактериальной ФДТ предшествовали многочисленные экспериментальные исследования [55], которые продолжают до настоящего времени, в целях обоснования новых сфер применения и повышения эффективности антибактериальной ФДТ [56]. В последнее время антибактериальная ФДТ используется для лечения разлитого гнойного перитонита и его осложнений [56].

ФДТ находит применение при лечении хронических заболеваний ЛОР-органов, офтальмологических, стоматологических, нейрохирургических, гинекологических и других заболеваний (ГНЦ Лазерной медицины, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, МОНИКИ им. Н.Ф. Влади-

мирского, Санкт-Петербургский Медицинский Университет) [19, 21, 38, 57–59].

Российские ученые принимают активное участие в международных форумах по лазерной медицине и ФДТ. В 1995 г. на Конгрессе Европейской Лазерной Ассоциации в Барселоне российские ученые сделали 14 сообщений по ФДТ (Е.Ф. Странадко – 6, В.В. Соколов – 4, В.Б. Лощенов – 4), в том числе 9 сообщений сделаны по результатам клинических исследований. В Ванкувере (Канада) на VIII Конгрессе Всемирной Фотодинамической Ассоциации в июне 2001 г. российские ученые сделали 6 докладов, на IX Конгрессе Всемирной Фотодинамической Ассоциации в мае 2003 г. (Япония) – 14, в Мюнхене на X Конгрессе Всемирной Фотодинамической Ассоциации – 11 докладов. На XV Международном Конгрессе Европейской Медицинской Лазерной Ассоциации в августе 2010 г. российские ученые сделали более 30 докладов по клинической ФДТ и экспериментальной лазерной биологии и медицине. Международное сотрудниче-

ство в области исследований по проблеме ФДТ продолжает расширяться [1]. Выступления российских ученых стабильно вызывают интерес у зарубежных коллег и высоко оцениваются на международном уровне. Так, в 2011 г. работа коллектива ученых из МНИОИ им. П.А. Герцена «Photosens PDT at the treatment of virus-associated precancer and non-invasive cervical cancer», получила премию как лучший стендовый доклад на XIII Конгрессе Всемирной Фотодинамической Ассоциации (рис. 1а).

В 2012 г. опубликовано распоряжение Правительства РФ «О присуждении премий Правительства Российской Федерации 2011 г. в области науки и техники», в котором группе онкологов: Е.В. Филоненко, Е.Г. Новиковой, Р.И. Якубовской, Г.Н. Ворожцову, П.В. Зеленкову, А.Н. Махсону, А.М. Сдвижкову, В.Л. Филинову, Е.Ф. Странадко и С.С. Харнасу была присуждена данная премия за разработку и внедрение медицинских технологий флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии в онкологическую практику (рис. 1б).



а



б

Рис. 1. а – один из авторов получает премию за лучший доклад на 13th IPA World Congress; б – лауреаты премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники за 2011 г.

В 2013 г. была присуждена премия «Призвание» в номинации «За создание нового метода диагностики» группе ученых, за разработку метода флуоресцентной диагностики с препаратом аласенс в нейрохирургии, в составе: А.А. Потапов, С.Г. Кузьмин, С.А. Горяйнов, Д.А. Гольбин, А.Б. Козлова, А.Б. Курносов, В.А. Охлоп-

ков, Т.А. Савельева, М.А. Хить, В.А. Шурхай и Р.А. Челябин. Хочется пожелать нашим лауреатам и всем специалистам в области ФДТ – этого нового перспективного направления в медицине – дальнейших успехов и новых достижений в лечении злокачественных новообразований и неопухолевых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Betz Ch.S., Raushning W., Stranadko E.Ph., Riabov M.V., Volgin V.N., Albrecht V., Nifantiev NE, et al. Long-Term Outcomes Following Foscan-PDT of basal cell carcinomas // *Lasers in surgery and medicine*. – 2012. – Vol. 44. – P. 533–540.
2. Странадко Е.Ф., Рябов М.В. Фотосенсибилизаторы хлориновой группы – шаг вперед в развитии фотодинамической терапии // *Альманах клинической медицины*. – 2006. – Т. XII. – С. 36–37.
3. Сухин Г.М., Черненко О.В., Ярцев Е.И. Фармакокинетика некоторых синтетических порфиринов // *Сборник IV Всесоюзной конференции по химии и применению порфиринов*. – Ереван. – 1984. – С. 230–231.
4. Петухов М.И., Литвин Г.Д., Андреева К.П. и др. Комплексная оценка эффективности фотосенсибилизаторов для лазерной терапии // *Физическая медицина*. – 1992. – Т. 2. № 1-2. – С. 54–55.
5. Странадко Е.Ф. Экспериментально-клиническая разработка метода лазерной фотодинамической терапии злокачественных опухолей с использованием отечественных фотосенсибилизаторов первого и второго поколения // *Лазер-маркет*. – 1994. – № 11–12. – С. 20–26.
6. Лукьянец Е.А. Поиск новых фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. – 2013. – №3. – С. 3–16.
7. Красновский А.А., мл. Фотодинамическое действие и синглетный кислород // *Биофизика*. – 2004. – Т. 49, №2. – С. 305–321.
8. Миронов А.Ф., Нокель А.Ю., Скобелкин О.К., Чиссов В.И., Соколов В.В., Странадко Е.Ф. Способ получения производного гематопорфирина. Патент России № 2063971 с приоритетом от 05.11.1993.
9. Странадко Е.Ф. Первый опыт фотодинамической терапии рака в России // *Лазерная и магнитная терапия в экспериментальных и клинических исследованиях*. – 1993. – часть I. – С. 69–72.
10. Sobolev A.S., Stranadko E.Ph. Photodynamic therapy in Russia: clinical and fundamental aspects // *Int. Photodynamics*. – 1997. – Vol.1, № 6. – pp 2–3.
11. Соколов В.В., Странадко Е.Ф., Жаркова Н.Н., Якубовская Р.И., Филоненко Е.В., Астраханкина Т.А. Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей основных локализаций с препаратами Фотогем и Фотосенс (результаты 3-летних наблюдений) // *Вопросы онкологии*. – 1995. – Том 41, №2. – С. 134–138.
12. Чиссов В.И., Соколов В.В., Филоненко Е.В. Современные возможности и перспективы эндоскопической хирургии и фотодинамической терапии злокачественных опухолей // *Рос. онкол. журнал*. – 1998. – № 4. – С. 4–12.
13. Чиссов В.И., Скобелкин О.К., Миронов А.Ф., Смирнов В.В., Соколов В.В., Странадко Е.Ф. и др. Фотодинамическая терапия и флюоресцентная диагностика злокачественных опухолей с препаратом фотогем // *Хирургия*. – 1994. – № 12. – С. 3–6.
14. Волгин В.Н., Странадко Е.Ф., Соколова Т.В., Рябов М.В., Пышный Д.В. Использование фотодинамической терапии при лечении базальноклеточного рака кожи // *Рос. журнал кожных и венерических болезней*. – 2005. – № 3. – С. 15–20.
15. Волгин В.Н., Странадко Е.Ф., Соколова Т.В., Ламоткин И.А., Рябов М.В. Оптимизация режимов фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи с фотосенсом // *Лазерная медицина*. – 2007. – Т.11, Вып. 1. – С. 50–54.
16. Рябов М.В., Е.Ф. Странадко, Н.Н. Волкова. Фотодинамическая терапия местно распространенного базальноклеточного рака кожи // *Лазерная медицина*. – 2002. – Т.6, Вып. 1. – С. 18–24.
17. Рябов М.В., Е.Ф. Странадко. Фотодинамическая терапия местно-распространенного рака кожи // *Рос. биотер. журнал*. – 2004. – Т.3, № 2. – С. 56–57.
18. Странадко Е.Ф., Скобелкин О.К., Маркичев Н.А., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия рака (пятилетний рубеж) // *Лазерная медицина*. – 1997. – Т. 1, Вып. 1. – С. 13–17.

REFERENCES

1. Betz Ch.S., Raushning W., Stranadko E.Ph., Riabov M.V., Volgin V.N., Albrecht V., Nifantiev NE, et al. Long-term outcomes following Foscan-PDT of basal cell carcinomas, *Lasers in surgery and medicine*, 2012, Vol. 44, pp. 533–540.
2. Stranadko E.F., Ryabov M.V. Fotosensibilizatory khlorinovoi gruppy – shag vpered v razvitiy fotodinamicheskoi terapii (Photosensitizers of chlorine group – an advance in the development of photodynamic therapy), *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*, 2006, T. XII, pp. 36–37.
3. Sukhin G.M., Chernenko O.V., Yartsev E.I. Farmakokinetika nekotorykh sinteticheskikh porfirinov (Pharmacokinetics of certain synthetic porphyrins), *Sbornik IV Vsesoyuznoi konferentsii po khimii i primeneniyu porfirinov*, Erevan, 1984, pp. 230–231.
4. Petukhov M.I., Litvin G.D., Andreeva K.P. i dr. Kompleksnaya otsenka effektivnosti fotosensibilizatorov dlya lazernoi terapii (Integrated assessment of photosensitizers' efficacy for laser therapy), *Fizicheskaya meditsina*, 1992, T. 2, № 1-2, pp. 54–55.
5. Stranadko E.F. Eksperimental'no-klinicheskaya razrabotka metoda lazernoi fotodinamicheskoi terapii zlokachestvennykh opukholei s ispol'zovaniem otechestvennykh fotosensibilizatorov pervogo i vtorogo pokoleniya (Experimental and clinical development of the method of laser photodynamic therapy for malignant tumors with use of domestic first and second generation photosensitizers), *Lazer-market*, 1994, № 11–12, pp. 20–26.
6. Luk'yanets E.A. Poisk novykh fotosensibilizatorov dlya fotodinamicheskoi terapii (Search of new photosensitizers for photodynamic therapy), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2013, № 3, pp. 3–16.
7. Krasnovskii A.A. ml. Fotodinamicheskoe deistvie i singletnyi kislorod (Photodynamic action and singlet oxygen), *Biofizika*, 2004, T. 49, № 2, pp. 305–321.
8. Mironov A.F., Nokel' A.Yu., Skobelkin O.K., Chissov V.I., Sokolov V.V., Stranadko E.F. Sposob polucheniya proizvodnogo gematoporfirina (Method for producing of hematoporphyrin derivative), patent Rossii № 2063971 s prioritetom ot 05.11.1993.
9. Stranadko E.F. Pervyi opyt fotodinamicheskoi terapii raka v Rossii (First experience of photodynamic therapy for cancer in Russia), *Lazernaya i magnitnaya terapiya v eksperimental'nykh i klinicheskikh issledovaniyakh*, 1993, chast' I, pp. 69–72.
10. Sobolev A.S., Stranadko E.Ph. Photodynamic therapy in Russia: clinical and fundamental aspects, *Int. Photodynamics*, 1997, Vol. 1, № 6, pp. 2–3.
11. Sokolov V.V., Stranadko E.F., Zharkova N.N., Yakubovskaya R.I., Filonenko E.V., Astrakhankina T.A. Fotodinamicheskaya terapiya zlokachestvennykh opukholei osnovnykh lokalizatsii s preparatami Fotogem i Fotosens (rezul'taty 3-letnikh nablyudenii) (Photodynamic therapy of malignant tumors of main localizations with Fotogem and Photosens), *Voprosy onkologii*, 1995, T. 41, № 2, pp. 134–138.
12. Chissov V.I., Sokolov V.V., Filonenko E.V. Sovremennye vozmozhnosti i perspektivy endoskopicheskoi khirurgii i fotodinamicheskoi terapii zlokachestvennykh opukholei (State-of-the-art capabilities and opportunities of endoscopic surgery and photodynamic therapy for malignant tumors), *Ros. onkol. zhurnal*, 1998, № 4, pp. 4–12.
13. Chissov V.I., Skobelkin O.K., Mironov A.F., Smirnov V.V., Sokolov V.V., Stranadko E.F. i dr. Fotodinamicheskaya terapiya i flyuorestsentnaya diagnostika zlokachestvennykh opukholei s preparatom fotogem (Photodynamic therapy and fluorescence diagnosis of malignant tumors with Fotogem), *Khirurgiya*, 1994, № 12, pp. 3–6.
14. Volgin V.N., Stranadko E.F., Sokolova T.V., Ryabov M.V., Pyshnyi D.V. Ispol'zovanie fotodinamicheskoi terapii pri lechenii bazal'nokletochnogo raka kozhi (Use of photodynamic therapy in treatment of basal-cell skin cancer), *Ros. zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei*, 2005, № 3, pp. 15–20.
15. Volgin V.N., Stranadko E.F., Sokolova T.V., Lamotkin I.A., Ryabov M.V. Optimizatsiya rezhimov fotodinamicheskoi terapii bazal'nokletochnogo raka kozhi s fotosensom (Optimization of regimens of photodynamic therapy for basal-cell skin cancer with Photosens), *Lazernaya meditsina*, 2007, T. 11, Vol. 1, pp. 50–54.
16. Ryabov M.V., Stranadko E.F., Volkova N.N. Fotodinamicheskaya terapiya mestno rasprostranennogo bazal'nokletochnogo raka kozhi (Photodynamic therapy of locally advanced basal-cell skin cancer), *Lazernaya meditsina*, 2002, T. 6, Vol. 1, pp. 18–24.
17. Ryabov M.V., Stranadko E.F. Fotodinamicheskaya terapiya mestno-rasprostranennogo raka kozhi (Photodynamic therapy of locally advanced skin cancer), *Ros. bioter. Zhurnal*, 2004, T. 3, № 2, pp. 56–57.
18. Stranadko E.F., Skobelkin O.K., Markichev N.A., Ryabov M.V. Fotodinamicheskaya terapiya raka (pyatiletnii rubezh) (Photodynamic therapy

19. Будзинская М.В., Гурова И.В., Щёголева И.В. и др. Комбинированная терапия экссудативной формы возрастной макулярной дегенерации сетчатки // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – №1. – С. 20–24.
20. Филинов В.Л., А.М. Сдвижков, В.И. Борисов. Методика интерстициальной фотодинамической терапии узловых метастазов меланомы и рака молочной железы // Рос. онкол. журнал. – 2005. – № 2. – С. 35–38.
21. Филинов В.Л., Сдвижков А.М., Борисов В.И., Чабров А.М., Астахова Н.В., Пичугина К.Ш. Фотодинамическая терапия больных раком вульвы и шейки матки // Рос. биотер. журнал. – 2007. – №1. – С. 26.
22. Каплан М.А., Никитина Р.Г., Романко Ю.С. и др. Фотодинамическая терапия саркомы М-1 у экспериментальных животных // Лазерная медицина. – 1998. – Т. 2, Вып. 2–3. – С. 38–42.
23. Каплан М.А., Романко Ю.С., Евстигнеев А.Р. Фотодинамическая терапия некоторых локализаций злокачественных опухолей с помощью газового лазера // Лазеры на парах меди и золота в медицине. – 1998. – С. 55–62.
24. Ашуров З.М., Зенгер В.Г., Странадко Е.Ф., Исаев В.М., Шабаров В.Л., Слоева А.И. Способ лечения респираторного папилломатоза гортани. Патент №2217194 с приоритетом от 27.11.2003 г.
25. Волгин В.Н., Странадко Е.Ф., Садовская М.В., Рябов М.В. Опыт применения фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи различных локализаций с фотосенсибилизатором фотодитазин // Рос. биотер. журнал. – 2009. – № 2. – С. 31–32.
26. Гейниц А.В., Странадко Е.Ф. Возможности фотодинамической терапии с фотодитазин в онкологии // Рос. биотер. журнал. – 2009. – № 2. – С. 31–32.
27. Stranadko E.Ph., Purtskhvanidze V.A., Radaev A.A. Photodynamic therapy for skin cancer with chlorine derivatives under the outpatient conditions // Photodiag Photodyn Ther. – 2008. – Vol. 5, Suppl. 1. – p. 24.
28. Странадко Е.Ф., Рябов М.В. 12-летний опыт фотодинамической терапии злокачественных новообразований различных локализаций // Комбинированная и сочетанная патология: проблемы диагностики и лечения. М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2003. – С. 185–187.
29. Странадко Е.Ф., Рябов М.В. 5-летний опыт фотодинамической терапии с производными хлорина е6 // Росс. биотер. журнал. – 2004. – Т.3, № 2. – С. 58
30. Странадко Е.Ф., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия рака кожи с препаратом «Фотолон»: опыт применения и оптимизация параметров. // Лазерная медицина. – 2006. – Т.10, Вып. 2. – С. 4–10.
31. Странадко Е.Ф., Волгин В.Н., Ламоткин И.А. и др. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи с фотосенсибилизатором фотодитазин // Рос. биотер. журнал. 2008. Т.7. №4. С. 7–11.
32. Странадко Е.Ф., Волгин В.Н., Ламоткин И.А., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи с фотосенсибилизатором второго поколения фосканом // Рос. мед. вести. – 2009. – Т. XIV, № 1. – С. 62–68.
33. Stranadko E.Ph., Purtskhvanidze V.A., Astakhov V.I., Radaev A.A., Riabov M.V., Ibragimov T.M. Photodynamic therapy of inconvenient locations in skin cancer // Photodiag Photodyn Ther. – 2008. – Vol 5, № 1. – p. 57.
34. Лощенов В.Б., Стратонников А.А., Волкова А.И., Прохоров А.М. Портативная спектроскопическая система для флуоресцентной диагностики опухолей и контроля за фотодинамической терапией // Рос. химич. журнал. 1998. Т. XLII. № 5. С. 50–53.
35. Солдатов А.Н., Гейниц А.В., Евтушенко В.А., Странадко Е.Ф. и др. Лазерный медицинский комплекс для лечения онкологических заболеваний «ЛИТТ-ФДТ» // Сибирский онкол. журнал. – 2009. – № 1 (31). – С. 51–55.
36. Лощенов В.Б., Линьков К.Г., Савельева Т.А. и др. Аппаратурное и инструментальное обеспечение флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – №3. – С. 17–25.
- of cancer (five-year endpoint), *Lazernaya meditsina*, 1997, T. 1, Vol. 1, pp. 13–17
19. Budzinskaya M.V., Gurova I.V., Shchegoleva I.V. i dr. Kombinirovannaya terapiya ekssudativnoi formy vozrastnoi makulyarnoi degeneratsii setchatki (Combined modality therapy of exudative age-related macular degeneration of retina), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2013, № 1, pp. 20–24.
20. Filinov V.L., Sdvizhkov A.M., Borisov V.I. Metodika interstitsial'noi fotodinamicheskoi terapii uzlovyykh metastazov melanomy i raka molochnoi zhelezy (Method of interstitial photodynamic therapy of nodal melanoma metastases and breast cancer), *Ros. onkol. zhurnal*, 2005, № 2, pp. 35–38.
21. Filinov V.L., Sdvizhkov A.M., Borisov V.I., Chabrov A.M., Astakhova N.V., Pichugina K.Sh. Fotodinamicheskaya terapiya bol'nykh rakom vul'vy i sheiki matki (Photodynamic therapy of patients with vulvar and cervical cancer), *Ros. bioter. zhurnal*, 2007, № 1, p. 26.
22. Kaplan M.A., Nikitina R.G., Romanko Yu.S. i dr. Fotodinamicheskaya terapiya sarkomy M-1 u eksperimental'nykh zhivotnykh (Photodynamic therapy of sarcoma M-1 in experimental animals), *Lazernaya meditsina*, 1998, T. 2, Vol. 2-3, pp. 38–42.
23. Kaplan M.A., Romanko Yu.S., Evstigneev A.R. Fotodinamicheskaya terapiya nekotorykh lokalizatsii zlokachestvennykh opukholei s pomoshch'yu gazovogo lazera (Photodynamic therapy of malignant tumors of certain localizations with gas laser), *Lazery na parakh medi i zlota v meditsine*, 1998, pp. 55–62.
24. Ashurov Z.M., Zenger V.G., Stranadko E.F., Isaev V.M., Shabarov V.L., Sloeva A.I. Sposob lecheniya respiratornogo papillomatoza gortani (Method of treatment for laryngeal respiratory papillomatosis), patent №2217194 s prioriteto ot 27.11.2003.
25. Volgin V.N., Stranadko E.F., Sadovskaya M.V., Ryabov M.V. Opyt primeniya fotodinamicheskoi terapii bazal'nokletochno raka kozhi razlichnykh lokalizatsii s fotosensibilizatorom fotoditazin (Experience of photodynamic therapy of basal-cell skin cancer of different localizations with fotoditazin), *Ros. bioter. zhurnal*, 2009, № 2, pp. 31–32.
26. Geinits A.V., Stranadko E.F. Vozmozhnosti fotodinamicheskoi terapii s fotoditazinom v onkologii (Capabilities of photodynamic therapy with fotoditazin in oncology), *Ros. bioter. zhurnal*, 2009, № 2, pp. 31–32.
27. Stranadko E.Ph., Purtskhvanidze V.A., Radaev A.A. Photodynamic therapy for skin cancer with chlorine derivatives under the outpatient conditions, *Photodiag Photodyn Ther*, 2008, Vol. 5, Suppl. 1, p. 24.
28. Stranadko E.F., Ryabov M.V. 12-letnii opyt fotodinamicheskoi terapii zlokachestvennykh novoobrazovaniy razlichnykh lokalizatsii. Kombinirovannaya i sochetannaya patologiya: problemy diagnostiki i lecheniya (12-year experience on photodynamic therapy of malignant neoplasms of different localizations. Co-morbidity and overlapping pathology: challenges in diagnosis and treatment), M., GVKG im. N.N. Burdenko, 2003, pp. 185–187.
29. Stranadko E.F., Ryabov M.V. 5-letnii opyt fotodinamicheskoi terapii s proizvodnymi khlolina e6 (5-year experience on photodynamic therapy with chlorine e6 derivative), *Ros. bioter. zhurnal*, 2004, T. 3, № 2, p. 58
30. Stranadko E.F., Ryabov M.V. Fotodinamicheskaya tervapiya raka kozhi s preparatom «Fotolon»: opyt primeniya i optimizatsiya parametrov (Photodynamic therapy of skin cancer with Photolon: experience and optimization of parameters), *Lazernaya meditsina*, 2006, T. 10, Vol. 2, pp. 4–10.
31. Stranadko E.F., Volgin V.N., Lamotkin I.A. i dr. Fotodinamicheskaya terapiya bazal'nokletochno raka kozhi s fotosensibilizatorom fotoditazinom (Photodynamic of basal-cell skin cancer with photosensitizer fotoditazin), *Ros. bioter. zhurnal*, 2008, T. 7, № 4, pp. 7–11.
32. Stranadko E.F., Volgin V.N., Lamotkin I.A., Ryabov M.V. Fotodinamicheskaya terapiya bazal'nokletochno raka kozhi s fotosensibilizatorom vtorogo pokoleniya foskanom (Photodynamic therapy of basal-cell skin cancer with second generation photosensitizer Foscan), *Ros. med. vesti*, 2009, T. XIV, № 1, pp. 62–68.
33. Stranadko E.Ph., Purtskhvanidze V.A., Astakhov V.I., Radaev A.A., Riabov M.V., Ibragimov T.M. Photodynamic therapy of inconvenient locations in skin cancer, *Photodiag Photodyn Ther*, 2008, Vol. 5, № 1, p. 57.
34. Loshchenov V.B., Stratonnikov A.A., Volkova A.I., Prokhorov A.M. Portativnaya spektroskopicheskaya sistema dlya flyuorestsentnoi diagnostiki opukholei i kontrolya za fotodinamicheskoi terapiiei (Hand-held spectroscopy system for fluorescence diagnosis of tumor and photodynamic therapy control), *Ros. khimich. Zhurnal*, 1998, T. XLII, № 5, pp. 50–53.
35. Soldatov A.N., Geinits A.V., Evtushenko V.A., Stranadko E.F. i dr. Lazernyi meditsinskii kompleks dlya lecheniya onkologicheskikh zabolevaniy (Lazernyi meditsinskii kompleks dlya lecheniya onkologicheskikh zabolevaniy

37. Вакуловская Е.Г., Стратонников А.А., Таболинская Т.Д., Кондратьева Т.Т. Фотодинамическая терапия у больных раком слизистой оболочки полости рта, ротоглотки и нижней губы // Сибирский онкол. журнал. – 2005. – Т.14, №2. – С. 13–17.
38. Вакуловская Е.Г., Кубасова И.Ю., К.В. Ермакова, З.С. Смирнова. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия при лечении злокачественных опухолей головного мозга. // Рос. биотер. журнал. – 2006. – Т.5, №4. – С. 54–63.
39. Волгин В.Н., Странадко Е.Ф., Соколова Т.В., Волгин С.Н., Садовская М.В., Рябов М.В. Установка для лечения опухолей кожи окологлазничной области. Патент России № 2331446 с приоритетом от 22.02.2007.
40. Странадко Е.Ф., Иванов А.В. Новая лазерная технология в медицине – фотодинамическая терапия // Лазер-Информ. 2002. №12 (243). С. 9–13.
41. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность). Ред. В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена Росмедтехнологий, 2009. – 242 с.
42. Соколов В.В., Чиссов В.И., Филоненко Е.В. Способ лазерного облучения при эндоскопической фотодинамической терапии начального рака полых органов. Методические рекомендации. М., 2002. – 8 с.
43. Странадко Е.Ф., Василенко Ю.В., Лобаков А.И., Мешков В.М. и др. Возможности паллиативной фотодинамической терапии в эндоскопической практике // Анналы хирургии. – 2003. – №2. – С. 20–24.
44. Яицкий Н.А., Герасин В.А., Орлов С.В., и др. Фотодинамическая терапия в лечении рака легкого // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2010. – Т.169, № 5. – С. 31–34.
45. Stranadko E.Ph., Mazurin V.S., Shabarov V.L. Photodynamic therapy in esophageal cancer // Photodiag Photodyn Ther. – 2010. – Vol. 7, Suppl. 1. – p. 07.
46. Странадко Е.Ф., Лобаков А.И., Василенко Ю.В., Рябов М.В., Мокин А.В., Ибрагимов Т.М. Фотодинамическая терапия рака большого дуоденального сосочка и терминального отдела общего желчного протока // Вестник Московского онкологического общества. – 2007. – № 4. – С. 5–6.
47. Stranadko E.Ph., Lobakov A.I., Riabov M.V., Ibragimov T.M. Photodynamic therapy for papilla of Vater cancer and common bile duct cancer. // Photodiag Photodyn Ther. – 2008. – Vol. 5, № 1. – p. 88.
48. Арсеньев А.И., Гельфонд М.Л., Клименко В.Н. Интраоперационная ФДТ в комбинированном лечении первичных и вторичных поражений плевры // Рос. биотер. журнал. – 2008. – Т.7, № 4. – С. 12–15.
49. Титова В.А. Роль и место фотодинамической терапии в мультимодальных программах лечения злокачественных опухолей // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2012. – №1. – С. 3–5.
50. Странадко Е.Ф., Титова В.А., Рябов М.В., Петровский В.Ю. Фотодинамическая терапия рака нижней губы: опыт применения в комбинации с традиционным методом профилактики метастазирования // Лазерная медицина. – 2006. – Т. 10, Вып. 3. – С. 41–47.
51. Stranadko E.Ph., Titova V.A., Riabov M.V., Petrovsky V.Yu. Photodynamic therapy of squamous-cellular cancer of head and neck. // Photodiag Photodyn Ther. – 2008. – Vol. 5, Suppl.1. – p. 18.
52. Васильев Н.Е., Огиренко А.П. Антимикробная фотодинамическая терапия // Лазерная медицина. – 2002. – Т.6, Вып.3. – С. 32–38.
53. Странадко Е.Ф., Толстых П.И., Тепляшин А.С., Корабоев У.М. Перспективы применения фотодинамической терапии для лечения гнойных ран. Проблемы неотложной хирургии. М.: 1998. – Том IV. – С. 108–109.
54. Странадко Е.Ф., Толстых П.И., Уринов А.Я. и др. Фотодинамическая терапия гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей у больных пожилого и старческого возраста // Клинич. геронтология. – 2000. – Т.6, №5–6. – С. 43–45.
- «LITT-FDT» (Laser medical station for treatment of cancer «LITT-FDT»), *Sibirskii onkol. zhurnal*, 2009, № 1 (31), pp. 51–55.
36. Loshchenov V.B., Lin'kov K.G., Saveleva T.A. i dr. Apparaturnoe i instrumental'noe obespechenie flyuorescentnoi diagnostiki i fotodinamicheskoi terapii (Device and tooling backup for fluorescence diagnosis and photodynamic therapy), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2013, № 3, pp. 17–25.
37. Vakulovskaya E.G., Stratonnikov A.A., Tabolinovskaya T.D., Kondrat'eva T.T. Fotodinamicheskaya terapiya u bol'nykh rakom slizistoi obolochki polosti rta, rotoglotki i nizhnei guby (Photodynamic therapy in patients with oral mucosa, oropharyngeal and lower lip cancer), *Sibirskii onkol. zhurnal*, 2005, T. 14, № 2, pp. 13–17.
38. Vakulovskaya E.G., Kubasova I.Yu., K.V. Ermakova, Z.S. Smirnova. Flyuorescentnaya diagnostika i fotodinamicheskaya terapiya pri lechenii zlokachestvennykh opukholei golovnogo mozga (Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy for treatment of malignant brain tumors), *Ros. bioter. zhurnal*, 2006, T. 5, № 4, pp. 54–63.
39. Volgin V.N., Stranadko E.F., Sokolova T.V., Volgin S.N., Sadovskaya M.V., Ryabov M.V. Ustanovka dlya lecheniya opukholei kozhi okologlaznichnoi oblasti (Facility for treatment of skin paraorbital tumors), patent Rossii № 2331446 s prioriteto ot 22.02.2007.
40. Stranadko E.F., Ivanov A.V. Novaya lazernaya tekhnologiya v meditsine – fotodinamicheskaya terapiya (New laser technology in medicine – photodynamic therapy), *Lazer-Inform*, 2002, № 12 (243), pp. 9–13.
41. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2007 godu (zabolevaemost' i smertnost') (Malignant neoplasms in Russia in 2007 (incidence and mortality)), pod red. V.I. Chissov, V.V. Starinskii, G.V. Petrova, M., MNIIOI im. P.A. Gertsena Rosmedtekhologii, 2009, pp. 1–242.
42. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V. Sposob lazernogo oblucheniya pri endoskopicheskoi fotodinamicheskoi terapii nachalnogo raka polykh organov, metodicheskie rekomendatsii (Method of laser irradiation for endoscopic photodynamic therapy of early cancer of hollow organs, guideline), M., 2002, pp. 1–8.
43. Stranadko E.F., Vasilenko Yu.V., Lobakov A.I., Meshkov V.M. i dr. Vozmozhnosti palliativnoi fotodinamicheskoi terapii v endoskopicheskoi praktike (Capabilities of palliative photodynamic therapy in endoscopic practice), *Annaly khirurgii*, 2003, № 2, pp. 20–24.
44. Yaitskii N.A., Gerasin V.A., Orlov S.V. i dr. Fotodinamicheskaya terapiya v lechenii raka legkogo (Photodynamic therapy in treatment of lung cancer), *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*, 2010, T. 169, № 5, pp. 31–34.
45. Stranadko E.Ph., Mazurin V.S., Shabarov V.L. Photodynamic therapy in esophageal cancer, *Photodiag Photodyn Ther*, 2010, Vol. 7, Suppl. 1, p. 7.
46. Stranadko E.F., Lobakov A.I., Vasilenko Yu.V., Ryabov M.V., Mokin A.V., Ibragimov T.M. Fotodinamicheskaya terapiya raka bol'shogo duodenalnogo sosochka i terminal'nogo otдела obshchego zhelchnogo protoka (Photodynamic therapy for cancer of major duodenal papilla and terminal part of common bile duct), *Vestnik Moskovskogo onkologicheskogo obshchestva*, 2007, № 4, pp. 5–6.
47. Stranadko E.Ph., Lobakov A.I., Riabov M.V., Ibragimov T.M. Photodynamic therapy for papilla of Vater cancer and common bile duct cancer, *Photodiag Photodyn Ther*, 2008, Vol. 5, № 1, p. 88.
48. Arsen'ev A.I., Gelfond M.L., Klimenko V.N. Intraoperatsionnaya FDT v kombinirovannom lechenii pervichnykh i vtorichnykh porazhenii plevry (Intraoperative PDT in combined treatment of primary and metastatic pleural lesions), *Ros. bioter. zhurnal*, 2008, T. 7, № 4, pp. 12–15.
49. Titova V.A. Rol' i mesto fotodinamicheskoi terapii v multimodal'nykh programmakh lecheniya zlokachestvennykh opukholei (Role and place of photodynamic therapy in multimodality treatment regimens for malignant tumors), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2012, № 1, pp. 3–5.
50. Stranadko E.F., Titova V.A., Ryabov M.V., Petrovskii V.Yu. Fotodinamicheskaya terapiya raka nizhnei guby: opyt primeneniya v kombinatsii s traditsionnym metodom profilaktiki metastazirovaniya (Photodynamic therapy of lower lip cancer: experience on use in combination with convenient preventive method against metastasis), *Lazernaya meditsina*, 2006, T. 10, Vol. 3, pp. 41–47.
51. Stranadko E.Ph., Titova V.A., Riabov M.V., Petrovsky V.Yu. Photodynamic therapy of squamous-cellular cancer of head and neck, *Photodiag Photodyn Ther*, 2008, Vol. 5, Suppl. 1, p. 18.
52. Vasil'ev N.E., Ogirenko A.P. Antimikrobnaya fotodinamicheskaya terapiya (Antimicrobial photodynamic therapy), *Lazernaya meditsina*, 2002, T. 6, Vol. 3, pp. 32–38.
53. Stranadko E.F., Tolstykh P.I., Teplyashin A.S., Koraboev U.M. Perspektivy primeneniya fotodinamicheskoi terapii dlya lecheniya gnoinykh ran (Opportunities of photodynamic therapy for treatment of septic

55. Странадко Е.Ф., Рябов М.В., Фурлетова Н.М., Яшунский Д.В., Нифантьев Н.Э. Исследование антибактериальной активности фотодинамической терапии с новым фотосенсибилизатором хлоринового ряда в эксперименте in vitro // *Лазерная медицина*. – 2002. – Т.6, Вып. 1. – С. 44–47.
56. Geynits A.V., Mustafajev R.D., Tikhov G.V. Photodynamic therapy in treating peritonitis (experimental study) // *Photodiag Photodyn Ther.* – 2012. – Vol. 9, Suppl. 1. – p. 26–27.
57. Зенгер В.Г., Рогаткин Д.А., Наседкин А.Н., Странадко Е.Ф., Шабаров В.А., Исаев В.М., Слоева А.И., Рябов М.В. Способ фотодинамической терапии опухоли // Патент России № 2184578 с приоритетом от 28.12.2000.
58. Слоева А.И., З. М. Ашуров, В. М. Исаев, Г. А. Полякова, В. Л. Шабаров, Е. Ф. Странадко. Некоторые аспекты применения фотодинамической терапии у больных с респираторным папилломатозом // *Доктор Ру – журнал современной медицины. Отоларингология*. – 2004. – С. 19.
59. Fyodorov SN, Kopaeva VG, Andreev YuV, Stranadko E.Ph, Ponomarev GV. Photochemical destruction of the newly formed vessels at neovascularization of corneal transplant // *Ophthalmoscope*. – 1996. – №7. – P. 46–47.
54. Stranadko E.F., Tolstykh P.I., Urinov A.Ya. i dr. Fotodinamicheskaya terapiya gnoino-vospalitel'nykh zabolevanii myagkikh tkanei u bol'nykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta (Photodynamic therapy of septic and inflammatory diseases in aged patients), *Klinich. Gerontologiya*, 2000, T. 6, № 5–6, pp. 43–45.
55. Stranadko E.F., Ryabov M.V., Furletova N.M., Yashunskii D.V., Nifant'ev N.E. Issledovanie antibakterial'noi aktivnosti fotodinamicheskoi terapii s novym fotosensibilizatorom khlorinovogo ryada v eksperimente in vitro (Analysis of antibacterial activity of photodynamic therapy with new chlorine photosensitizer in experiment and in vitro), *Lazernaya meditsina*, 2002, T. 6, Vol. 1, pp. 44–47.
56. Geynits A.V., Mustafajev R.D., Tikhov G.V. Photodynamic therapy in treating peritonitis (experimental study), *Photodiag Photodyn Ther.*, 2012, Vol. 9, Suppl. 1, pp. 26–27.
57. Zenger V.G., Rogatkin D.A., Nasedkin A.N., Stranadko E.F., Shabarov V.A., Isaev V.M., Sloeva A.I., Ryabov M.V. Sposob fotodinamicheskoi terapii opukholi (Method of photodynamic therapy for tumors), patent Rossii № 2184578 s prioritom ot 28.12.2000.
58. Sloeva A.I., Z. M. Ashurov, V. M. Isaev, G. A. Polyakova, V. L. Shabarov, E. F. Stranadko. Nekotorye aspekty primeneniya fotodinamicheskoi terapii u bol'nykh s respiratornym papillomatozom (Certain aspects of use of photodynamic therapy in patients with respiratory papillomatosis), *Doktor Ru – zhurnal sovremennoi meditsiny. Otolaringologiya*, 2004, p. 19.
59. Fyodorov SN, Kopaeva VG, Andreev YuV, Stranadko E.Ph, Ponomarev GV. Photochemical destruction of the newly formed vessels at neovascularization of corneal transplant, *Ophthalmoscope*, 1996, № 7, pp. 46–47.

MAIN STAGES OF DEVELOPMENT OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN RUSSIA

E.F. Stranadko

FSI SRC of laser medicine of FMBA RF, Moscow

The main stages of development and establishment of photodynamic therapy (PDT) in Russia are described in the article. Brief description of photosensitizers approved for clinical use in Russia including fotogem, photosens, alasens, radachlorine and fotoditazin is represented. Their physical and chemical and spectral characteristics, drug formulations, results of pre-clinical studies and post-marketing experience are shown. Main research centers dealing with PDT are listed.

Keywords: : photodynamic therapy, fotogem, photosens, alasens, fotoditazin, radachlorine.

Контакты: Странадко Е.Ф., e-mail: seph04@yandex.ru

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ САРКОМЫ М-1 КРЫС С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ БОРИРОВАННЫМ ХЛОРИНОМ

Ю.С. Осипчук, М.А. Каплан, В.В. Дрожжина, В.А. Полякова
ФГБУ «МРНЦ» им. А.Ф. Цыба, Обнинск

Резюме

Представлены результаты изучения динамики накопления в опухоли и здоровых тканях и фотодинамической активности борированного хлорина у беспородных крыс с саркомой М-1. Показано, что индекс контрастности опухоль/здоровые ткани достигает своего максимального значения через 3,5 ч после внутривенного введения борированного хлорина в дозе 5 мг/кг. При проведении облучения (плотность энергии 150 Дж/см², плотность мощности 0,25 Вт/см²) через 3,5 ч после введения фотосенсибилизатора в дозах 1,25; 2,5 и 5 мг/кг к 48-му дню наблюдения у всех животных зарегистрирована полная регрессия опухоли, что свидетельствует о высокой фотодинамической активности борированного хлорина.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, борированный хлорин, саркома.

Введение

В настоящее время фотодинамическая терапия (ФДТ) занимает одно из ведущих мест в лечении злокачественных и доброкачественных опухолей кожи и слизистых оболочек [1]. Преимуществами этого метода являются: высокая клиническая эффективность, направленность воздействия (за счет селективного накопления фотосенсибилизатора в опухоли), низкая системная токсичность, а также возможность применения его как в режиме монотерапии, так и в сочетании с другими видами лечения, например, химиотерапией и лучевой терапией [2–4]. Одна из задач, стоящая перед исследователями – разработка подходов для увеличения глубины терапевтического воздействия при проникновении света от источника облучения в ткань. Применение световодов, внедряемых в ткани, в ряде случаев сопровождается негативным воздействием, поэтому необходимы другие пути увеличения глубины воздействия на опухоль. Для этого необходимо разработать новые фотосенсибилизаторы (ФС) с улучшенными характеристиками.

В последние годы в России был разработан и синтезирован новый фотосенсибилизатор на основе борированного хлорина (патент № 2406726 от 20 декабря 2010 г.). Предварительные экспериментальные исследования показали, что препарат обладает высокой фотоактивностью.

Материал и методы

Исследования были проведены на беспородных крысах массой 150–200 г. Опухоли в виде кусочков перевивали подкожно в область бедра. Опыт проводили на 8–10-й день после перевивки, когда пальпируемая опухоль достигала в диаметре 0,7–1,5 см. На

бедре с привитой опухолью шерстный покров выстригали и депилировали. Для измерения накопления фотосенсибилизатора в опухолевой и здоровой тканях перед сеансом ФДТ применялся диагностический спектрометрический комплекс LESA-6 (ООО «Biospec», Россия). Комплекс имеет оптоволоконное устройство для проведения зондирующего излучения к объекту исследования и регистрации обратноотраженного, обратнорассеянного и флуоресцентного излучения. Датчики подводили к коже над опухолью в четырех точках под прямым углом к объекту. Накопление фотосенсибилизатора в здоровых тканях определяли на противоположном бедре. Перед измерением шерстный покров депилировали. Время флуоресцентного исследования составляло 1–2 с. Анализ полученных спектров проводили по форме, величине и амплитуде сигнала. Определяли площадь интенсивности флуоресценции, площадь отраженного от тканей лазерного излучения и их отношение. По отношению этих показателей оценивали уровень флуоресценции, что позволяло определить среднее значение накопления препарата в тканях на определенный срок после введения ФС. Индекс контрастности опухоль/здоровая ткань вычисляли по отношению величин накопления ФС в опухоли и здоровой ткани. В качестве ФС использовали борированный хлорин, синтезированный в Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН.

Исследования проводили в два этапа: на первом изучали динамику накопления борированного хлорина в дозе 5 мг/кг в опухолевой и здоровой тканях крыс и определяли оптимальный интервал времени от введения фотосенсибилизатора до проведения облу-

чения; на втором устанавливали зависимость эффективности лечения от дозы фотосенсибилизатора при фиксированном интервале времени до облучения.

Перед облучением животных наркотизировали путем внутрибрюшинного введения раствора тиопентала натрия. Источником лазерного излучения служил полупроводниковый лазерный аппарат «Латус» производства ЗАО «Полупроводниковые приборы» (Санкт-Петербург). Длина волны его излучения 662 нм, диаметр светового пятна для крыс 1,5–2 см, плотность энергии излучения 150 Дж/см², плотность мощности 0,25 Вт/см². После ФДТ животных сутки содержали в темноте. Наблюдение за животными проводили в течение 48 сут. Объем опухоли измеряли до проведения ФДТ и на 48-е сутки после проведенного лечения. Эффективность ФДТ оценивали по доле животных в группе с полной регрессией (ПР,%) опухоли. За полную регрессию опухоли принимали отсутствие пальпируемой опухоли.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования была изучена кинетика накопления фотосенсибилизатора в опухоли и здоровых тканях после его внутрибрюшинного введения. Результаты показали, что в течение 4,5 ч после введения ФС постепенно увеличивается накопление препарата как в опухолевой, так и в здоровых тканях (рис. 1). Индекс контрастности достигает своего максимального значения (1,06) через 3,5 ч после введения ФС. Это означает, что оптимальное время проведения лазерного облучения после введения ФС наступает через 3,5 ч. В это время накопление ФС в самой опухоли высокое и имеется достаточная разница между количеством препарата в опухоли и в окружающих

здоровых тканях. Таким образом, начиная лазерное облучение опухоли через 3,5 ч после введения ФС, можно добиться максимального эффекта ФДТ при минимальном повреждении окружающих здоровых тканей.

На втором этапе исследования оценивали зависимость эффективности ФДТ от дозы фотосенсибилизатора. Борированный хлорин вводили за 3,5 ч до проведения облучения (плотность энергии 150 Дж/см² и плотность мощности 0,25 Вт/см²) в дозах 1,25; 2,5 и 5 мг/кг.

При введении ФС во всех трех исследованных дозах была достигнута полная регрессия опухоли у 100% животных в группе (рис. 2). К 25–48-м суткам у 100% животных язвы заживали, признаков опухоли визуально не обнаруживалось. При этом степень повреждения ткани в области облучения зависела от дозы ФС. При дозе фотосенсибилизатора 5 мг/кг язвы были более глубокими и заживали в среднем дольше (39 ± 2,3 сут), чем при дозах 2,5 мг/кг (37 ± 2,6 сут) и 1,25 мг/кг (35 ± 2 сут).

Заключение

Проведенные фармакокинетические исследования показали, что оптимальный интервал времени от внутрибрюшинного введения образца борированного хлорина крысам до проведения лазерного облучения составляет 3,5 ч. При проведении облучения (плотность энергии 150 Дж/см², плотность мощности 0,25 Вт/см²) через 3,5 ч после введения фотосенсибилизатора в дозах 1,25; 2,5 и 5 мг/кг к 48 му дню наблюдения у всех животных зарегистрирована полная регрессия опухоли.

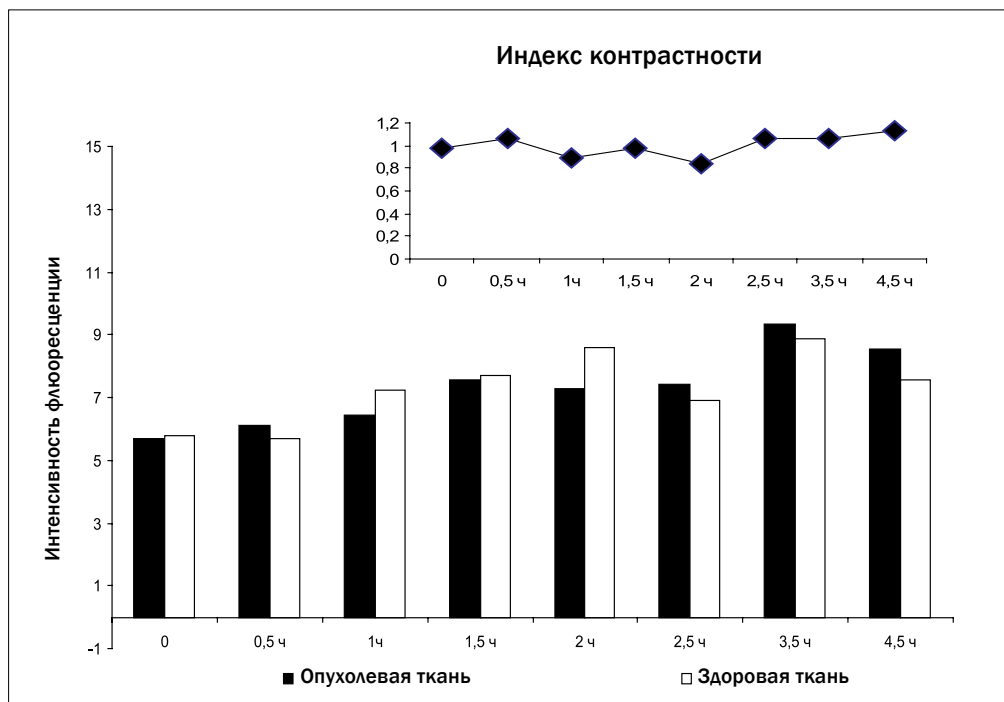


Рис. 1. Динамика накопления борированного хлорина в опухолевой и здоровой тканях крыс

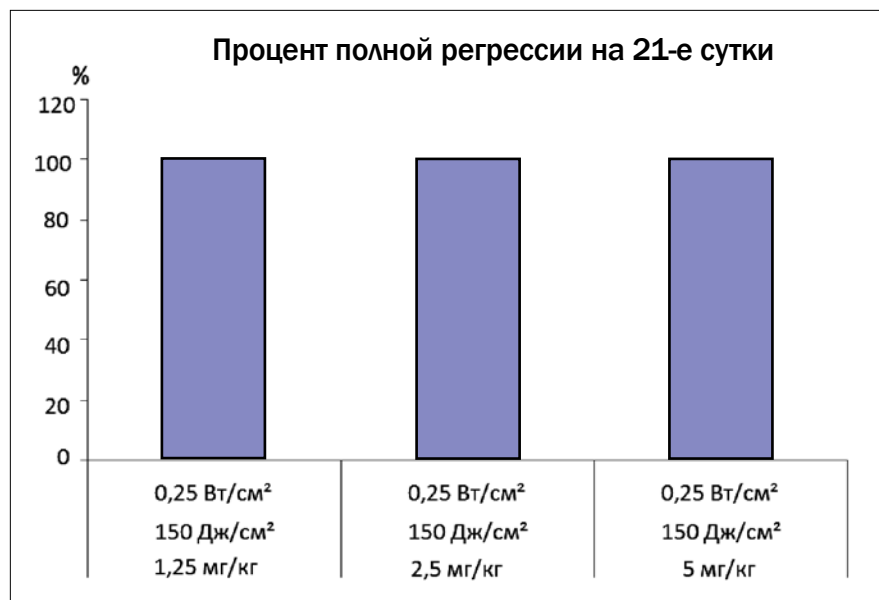


Рис. 2. Процент полной регрессии при разных дозах введения ФС

ЛИТЕРАТУРА

1. Цыб А.Ф., Каплан М.А. Экспериментальные аспекты фотодинамической терапии. – Калуга: Издательство Н.Ф. Бочкаревой. – 2010. – 254 с.
2. Спиченкова И.С. Каплан М.А., Сокол Н.И. Комбинированная лучевая и фотодинамическая терапия экспериментальной опухоли саркомы М-1 // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – № 4. – С. 31–34.
3. Лукьянец Е.А. Поиск новых фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – № 3. – С. 3–16.
4. Мачинская Е.А., Иванова-Радкевич В.И. Обзор механизмов селективного накопления фотосенсибилизаторов различной химической структуры в опухолевой ткани // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – № 4. – С. 19–23.

REFERENCES

1. Tsyb A.F., Kaplan M.A. Eksperimental'nye aspekty fotodinamicheskoi terapii (Experimental aspects of photodynamic therapy), Kaluga: Izdatel'stvo N.F. Bochkarevoi, 2010, pp. 1–254.
2. Spichenkova I.S. Kaplan M.A., Sokol N.I. Kombinirovannaya lucheвая i fotodinamicheskaya terapiya eksperimental'noi opukholy sarkomy M-1 (Combined radiotherapy and photodynamic treatment for experimental sarcoma M-1 tumor), Rossiiskii bio-terapevticheskii zhurnal, 2003, № 4, pp. 31–34.
3. Lukyanets E.A. Poisk novykh fotosensibilizatorov dlya fotodinamicheskoi terapii (Search for photosensitizers in photodynamic therapy), Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika, 2013, № 3, pp. 3–16.
4. Machinskaya E.A., Ivanova-Radkevich V.I. Obzor mekhanizmov selektivnogo nakopleniya fotosensibilizatorov razlichnoi khimicheskoi struktury v opukholevoi tkani (Review of selective accumulation of photosensitizers with different chemical structure in tumor tissue), Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika, 2013, № 4, pp. 19–23.

PHOTODYNAMIC THERAPY OF EXPERIMENTAL RAT SARCOMA M-1 WITH PHOTOSENSITIZER BORATED CHLORINE

Osipchuk JS, Kaplan MA, Drozhzhina VV, Polyakova VA
 A.F. Tsyb «Medical Radiological Research Center», Obninsk

On model of experimental sarcoma M-1 the efficiency of photodynamic therapy (PDT) has been studied with using as photosensitizer boronated chlorine. The doses of the last was 5 mg/kg of mass of an animal. A laser irradiation was spent at densities of energy 150 J/cm² and power 0,25 V/cm². Effect PDT was estimated by percent of animals with full regress of the tumor, to quantity of relapses, and in situation of the tumor growth by dynamic of coefficient of absolute it increase. Experiences have been lead on 6 pubertal rats. As the control not treated animals with tumor served. Researches have shown, that efficiency of PDT depends on a dose boronated chlorine and conditions of a laser irradiation.

Keywords: photodynamic therapy, a photosensitizer, boronated chlorine, a sarcoma.

Контакты: Осипчук Ю.С., e-mail: 270886sokol@mail.ru

ФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА С АЛАСЕНСОМ У БОЛЬНЫХ РАКОМ КОЖИ

Е.В. Филоненко

ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, Москва

Резюме

Приведены результаты флюоресцентной диагностики (ФД) с препаратом аласенс у 237 больных раком кожи. Средний возраст пациентов составил 63 ± 11 года. Показаниями к ФД служили уточнение границ рака кожи различной локализации перед проведением специализированного лечения, а также поиск скрытых очагов злокачественного поражения. Были выделены две группы пациентов: больные с местно-распространенными формами рака кожи головы и шеи, которым ФД проводили перед хирургическим лечением, и больные раком кожи различной локализации, которым ФД проводили перед фотодинамической терапией (ФДТ). ФД позволила уточнить границы ранее выявленных опухолевых очагов у 100% больных, что повлияло на объем резекции тканей во время оперативного вмешательства в 1-й группе пациентов и помогло спланировать поля лазерного облучения при проведении сеанса ФДТ во 2-й группе больных. В результате ФД с препаратом аласенс у 118 (53,1%) из 222 пациентов 2-й группы было выявлено 506 очагов дополнительной флюоресценции, из которых у 63 (28,4%) больных при морфологическом исследовании диагностирован рак кожи.

Ключевые слова: аласенс, флюоресцентная диагностика, рак кожи.

Введение

Опухолевые поражения кожи являются одними из наиболее часто встречающихся новообразований в структуре онкологической заболеваемости. В последние десятилетия в мире наблюдается значительный рост заболеваемости раком кожи. В России злокачественные новообразования кожи по частоте выявления занимают 2-е место у женщин (14,3%, с меланомой – 16,2%) после рака молочной железы (20,9%), и 3-е место у мужчин (10,0%, с меланомой – 11,4%) после злокачественных новообразований трахеи, легких и бронхов (18,4%) и предстательной железы (12,9%). Прирост заболеваемости с 2003 по 2013 гг. составил 27,02% у мужчин и 34,54% у женщин [1]. Большая частота рецидивов, увеличение числа пациентов с множественными формами заболевания ставят лечение и диагностику рака кожи в ряд важнейших проблем современной онкологии. В основе успешного лечения больных со злокачественными новообразованиями кожи лежит выполнение адекватного по объему специализированного лечения, которое обеспечивается только своевременной и точной диагностикой. Диагностика опухолей и опухолеподобных поражений кожи базируется на данных клинической картины, полученной при визуальном наружном осмотре пациента, и инструментальных методов исследования. Наиболее сложной задачей для дифференциальной диагностики доброкачественного и злокачественного опухолевого поражения кожи является группа больных с множественными образованиями кожи неуточненной морфологической структуры.

Для выявления рака кожи эффективна флюоресцентная диагностика (ФД) – исследование, основанное на избирательном накоплении фотосенси-

билизатора или индукции образования эндогенных порфиринов в ткани опухоли с последующей регистрацией их флюоресценции при облучении светом определенной длины волны.

В 1990 г. J.C. Kennedy и соавт. [2] впервые описали опыт успешного местного применения 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) для фотодинамической терапии (ФДТ) заболеваний кожи. 5-АЛК является одним из промежуточных продуктов синтеза гема. Ее избыточное введение в организм (системно или местно) приводит к накоплению его предшественника – эндогенного протопорфирина IX, обладающего интенсивной флюоресценцией и фотодинамической активностью. Поскольку протопорфирин IX интенсивно флюоресцирует в красной области спектра с максимумами на 635 нм и 710 нм, результатом его накопления в опухолевых клетках является возможность выявления опухолей по флюоресценции 5-АЛК-индуцированного протопорфирина IX. За прошедшие 25 лет с момента первого применения препарата на основе 5-АЛК в литературе появилось множество публикаций по клиническому использованию ФД с 5-АЛК, большинство из которых посвящено результатам флюоресцентной диагностики у больных центральным раком легкого и раком мочевого пузыря [3, 4].

Работ, посвященных применению ФД рака кожи, немного; в основном они посвящены анализу результатов проведения ФД для изучения кинетики накопления фотосенсибилизатора в опухолевых очагах и здоровой коже методом локальной флюоресцентной спектроскопии для оптимизации методик ФДТ с различными фотосенсибилизаторами: фотодитазинном [5, 6], фотосенсом [7]. В работе, посвященной ФД

рака кожи с препаратом аласенс (действующее вещество – 5-АЛК), авторы применяли мазевую аппликацию препарата на область верифицированной опухоли кожи для уточнения границ опухолевого поражения перед проведением ФДТ [8]. В зарубежной литературе работ посвященных ФД рака кожи с 5-АЛК также мало, единичные работы посвящены проведению ФД с эфирами 5-АЛК. В 2009 г. J. Liutkeviciute-Navickiene и соавт. провели ФД 126 больным с использованием местной аппликации 5-АЛК и метилового эфира 5-АЛК с целью определения границ очагов плоскоклеточного и базально-клеточного рака кожи. Чувствительность метода составила 95,4%, специфичность – 88,6% [9]. В опубликованных исследованиях, работ по применению ФД при системном введении 5-АЛК или ее эфиров с целью выявления скрытых очагов опухолевого поражения кожи нами не найдено.

Материал и методы

В ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» разработана технология проведения флюоресцентной диагностики рака кожи с системным введением препарата аласенс (5-аминолевулиновая кислота), выпускающегося в виде стерильного кристаллического порошка для приготовления раствора, расфасованного по 1,5 г (производитель: ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия). За 3 ч до начала ФД больной принимал внутрь препарат аласенс в дозе 20–25 мг на 1 кг массы тела, растворенный непосредственно перед применением в 100 мл негазированной питьевой воды. Для возбуждения флюоресценции использовали диодный источник с длиной волны излучения 400–405 нм, флюоресценцию регистрировали визуально с использованием специальных очков со светофильтрами производства ООО «Биоспек», Россия.

Через 3 ч после приема раствора препарата аласенс проводили сеанс ФД. Вначале выполняли осмотр всей поверхности кожи в белом свете с регистрацией и измерением клинически определяемых, в том числе и морфологически подтвержденных, опухолевых очагов. Затем проводили осмотр опухолевых очагов во флюоресцентном режиме (в синем свете) с оценкой наличия флюоресценции опухолевых очагов и сопоставлением границ флюоресценции с границами опухоли, определяемыми при осмотре в белом свете. При несоответствии визуально определяемых в белом свете границ с границами флюоресценции опухоли осуществляли разметку границ опухоли под контролем флюоресцентного изображения.

Затем осматривали всю поверхность кожи во флюоресцентном режиме. При этом исследовали весь кожный покров больного с целью выявления дополнительных очагов флюоресценции. При выявлении дополнительных очагов флюоресценции проводили прицельную оценку данного очага в белом свете, в случае клинически неоднозначной картины, из зон, подозрительных на злокачественность, брали материал для цитологического исследования.

У больных, получивших специализированное лечение по поводу рака кожи в анамнезе, дополнительно проводили прицельную оценку зон рубцовых изменений во флюоресцентном режиме на предмет возможного обнаружения рецидива заболевания.

В Центре лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена ежегодно ФД с препаратом аласенс выполняют у более чем 100 больных. В статье приведены результаты ФД, проведенной у 237 больных. Женщин было 146 (61,6%), мужчин – 91 (38,4%). Средний возраст больных составил 63 ± 11 года. У всех больных был диагностирован базально-клеточный, плоскоклеточный или метатипичный рак кожи. В зависимости от стадии заболевания больные распределились следующим образом: стадия $T_1N_0M_0$ была диагностирована у 172 (72,6%) больных, $T_2N_0M_0$ – у 35 (14,8%), $T_3N_0M_0$ – у 16 (6,7%), $T_4N_{0-1}M_0$ – у 14 (5,9%).

Показаниями к применению ФДТ являлись: 1) уточнение границ рака кожи головы и шеи перед хирургическим лечением для определения границ резекции; 2) уточнение границ рака кожи перед проведением ФДТ для планирования полей лазерного облучения; 3) поиск скрытых очагов первичного и рецидивного рака кожи у больных с множественным опухолевым поражением кожи и/или с наличием множественных очагов патологии кожи доброкачественной или неуточненной гистологической структуры.

В зависимости от цели ФД больные были распределены на две группы. В 1-ю группу включили пациентов с местно-распространенными формами рака кожи головы и шеи, которым ФД проводили для определения границ опухолевого поражения перед хирургическим лечением, во 2-ю группу вошли больные раком кожи различной локализации, которым ФД проводили для определения границ опухолевого поражения перед проведением ФДТ и для оценки состояния кожных покровов на наличие очагов множественного опухолевого поражения.

В 1-й группе было 15 больных с диагнозом рака кожи головы стадии $T_{3-4}N_{0-1}M_0$, которым после ФД было проведено хирургическое лечение. Количество опухолевых очагов в данной группе варьировало от 1 до 3. Во 2-й группе было 222 пациента с диагнозом рака кожи головы и/или туловища стадии $T_{1-3}N_0M_0$, которым после проведения ФД был проведен курс ФДТ. У 169 (76,1%) из 222 пациентов опухоли располагались в области лица и волосистой части головы. У 93 (42%) больных выявлена множественная форма рака кожи (551 очаг). Количество очагов варьировало от 2 до 75. У большинства больных верифицированные опухолевые очаги определялись на фоне множественных очагов гиперкератоза, возрастных, воспалительных, грибковых и других изменений кожи, что существенно осложняло визуальный наружный осмотр и дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных поражений кожных покровов.

Результаты

Проведение ФД позволило уточнить границы ранее выявленных опухолевых очагов у 100% больных, что повлияло на объем резекции тканей во время выполнения оперативного вмешательства в 1-й группе больных и позволило спланировать поля лазерного облучения при проведении сеанса ФДТ во 2-й группе больных. Кроме того, в ходе проведения ФД у 118 (53,1%) из 222 пациентов 2-й группы выявлено 506 очагов дополнительной флюоресценции, из них у 63 (28,4%) больных диагностировано наличие скрытых очагов рака кожи. Наличие раковых клеток морфологически подтверждено в 171 (33,8%) (истинно положительный результат) из 506 очагов дополнительной флюоресценции, 335 (66,2%) (ложноположительный результат) очагов охарактеризованы как пролиферация глубоких слоев плоского эпителия, гиперкератоз, элементы воспаления. Ложноотрицательных результатов не зарегистрировано. У каждого больного было взято от 1 до 2 соскобов с нефлюоресцирующих участков кожи – всего 420 очагов. Цитологически во всех контрольных очагах клеток рака не обнаружено (истинно отрицательный результат). Таким образом, чувствительность метода составила 100%, специфичность – 55,6%. Побочных реакций и осложнений при выполнении ФД зарегистрировано не было.

Заключение

Эффективность специализированного противоопухолевого лечения злокачественных опухолей кожи, т.е. достижение максимального радикализма и хороших косметических результатов, напрямую зависит от своевременности и точности проводимой диагностики. В настоящее время во всем мире ведется активный

поиск неинвазивных методов, позволяющих провести раннюю диагностику заболевания и, не травмируя объект исследования, получить о нем необходимую достоверную информацию. Ограничение объема удаляемых тканей в связи с наиболее частым расположением опухолей кожных покровов в области головы и шеи, отсутствие данных об истинных границах опухолевого поражения кожи и, как следствие, появление краевого рецидива являются одними из причин неудач традиционных видов лечения. Другой причиной возникновения рецидива заболевания является реализация субклинических очагов рака, не диагностированных и не леченых ранее. Достаточно часто злокачественное опухолевое поражение кожи встречается наряду с наличием у больного множественных очаговых образований кожи неуточненной морфологической структуры, что существенно затрудняет своевременную диагностику заболевания в ходе выполнения визуального осмотра.

Выполнение флюоресцентной диагностики рака кожи с использованием отечественного препарата аласенс и лазерной диагностической аппаратуры показал, что данный метод позволяет уточнить границы опухолевого поражения кожи больных на предоперационном этапе или перед проведением фотодинамической терапии, выявить скрытые очаги множественного рака кожи, а также диагностировать рецидив злокачественного заболевания на ранней стадии. Наиболее актуальным является использование метода флюоресцентной диагностики у больных с множественным раком кожи и злокачественными поверхностными опухолями на фоне множественных возрастных и других изменений кожи неуточненной морфологической структуры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – 2015. – 250 с.
2. Kennedy J.C., Pottier R.H., Pross D.C. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: Basic principles and present clinical experience // *J. Photophem. Photobiol.* – 1990. – N 6. – P. 143–148.
3. Пикин О.В., Филоненко Е.В., Мироненко Д.Е. Эффективность флюоресцентной диагностики опухолевого поражения плевры с препаратом аласенс // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика.* – 2013. – №4. – С. 11–14.
4. Филоненко Е.В., Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Аполихин О.И., Ворожцов Г.Н., Словоходов Е.К., Иванова-Радкевич В.И., Мачинская Е.А. Интраоперационная фотодинамическая терапия рака мочевого пузыря с препаратом аласенс (результаты многоцентрового клинического исследования) // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика.* – 2014. – №4. – С. 23–25.
5. Капинус В.Н., Романко Ю. С., Каплан М. А. и др. Эффективность флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором Фотодиазин у больных раком кожи // *Рос. биотер. журн.* – 2005. – Т.4. – № 3. – С. 71–78.

REFERENCES

1. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 godu (zabolevaemost' i smertnost') (Malignant neoplasms in Russia in 2013 (incidence and mortality)), pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj, M.: MNI OI im. P.A. Gercena, filial FGBU «FMIC im. P.A. Gercena» Minzdrava Rossii, 2015, pp. 1–250.
2. Kennedy J.C., Pottier R.H., Pross D.C. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: Basic principles and present clinical experience, *J. Photophem. Photobiol.*, 1990, № 6, pp. 143–148.
3. Pikin O.V., Filonenko E.V., Mironenko D.E. Jefferktivnost' fljuorescentnoj diagnostiki opuholevogo porazhenija plevry s preparatom alasens (Efficacy of fluorescence diagnosis for pleural tumors with alasens), *Fotodinamicheskaja terapija i fotodiagnostika*, 2013, № 4, pp. 11–14.
4. Filonenko E.V., Kaprin A.D., Alekseev B.Ja., Apolihin O.I., Vorozhcov G.N., Slovhodov E.K., Ivanova-Radkevich V.I., Machinskaja E.A. Intraoperacionnaja fotodinamicheskaja terapija raka mochevogo puzyrja s preparatom alasens (rezul'taty mnogocentrovogo klinicheskogo issledovanija) (Intraoperative photodynamic therapy of bladder cancer with alasens (results of multicenter trial)), *Fotodinamicheskaja terapija i fotodiagnostika*, 2014, № 4, pp. 23–25.
5. Kapinus V.N., Romanko Ju. S., Kaplan M. A. i dr. Jefferktivnost' fljuorescentnoj diagnostiki i fotodinamicheskaj terapii

6. Волгин В.Н., Странадко Е.Ф. Изучение фармакокинетики фотодитазина при базально-клеточном раке кожи // Лазерная медицина. – 2011. – Т. 15, № 1. – С. 33–37.
7. Вакуловская Е.Г., Шенталь В.В., Кувшинов Ю.П., Поддубный Е.К. Фотодинамическая терапия у больных с опухолями головы и шеи // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2003. – Т. 14, № 2. – С. 46–49.
8. Вакуловская Е.Г. Флюоресцентная диагностика с фотосенсибилизатором аласенс у больных опухолями головы и шеи // Сибирский онкологический журнал. – 2006. – № S1. – С. 22–23.
9. Liutkeviciūte-Navickiene J, Mordas A, Simkute S, Blozelyte-Plesniene L. Fluorescence diagnostics of skin tumors using 5-aminolevulinic acid and its methyl ester // Medicina (Kaunas). – 2009. – 45 (12). – P. 937–42.
6. s fotosensibilizatorom Fotoditazin u bol'nyh rakom kozhi (Efficacy of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy with photosensitizer Fotoditazin in patients with skin cancer), *Ros bioter zhur*, 2005, T. 4, № 3, pp. 71–78.
6. Volgin V.N., Stranadko E.F. Izuchenie farmakokinetiki fotoditazina pri bazal'no-kletochnom rake kozhi (Studies of Photoditazin pharmacokinetics in basal-cell skin cancer), *Lazernaja medicina*, 2011, T. 15, № 1, pp. 33–37.
7. Vakulovskaja E.G., Shental' V.V., Kuvshinov Ju.P., Poddubnyj E.K. Fotodinamicheskaja terapija u bol'nyh s opuholjami golovy i shei (Photodynamic therapy in patients with head and neck tumors), *Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN*, 2003, T. 14, № 2, pp. 46–49.
8. Vakulovskaja E.G. Fljuorescentnaja diagnostika s fotosensibilizatorom alasens u bol'nyh opuholjami golovy i shei (Fluorescence diagnosis with photosensitizer alasens in patients with head and neck tumors), *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*, 2006, № S1, pp. 22–23.
9. Liutkeviciūte-Navickiene J, Mordas A, Simkute S, Blozelyte-Plesniene L. Fluorescence diagnostics of skin tumors using 5-aminolevulinic acid and its methyl ester, *Medicina (Kaunas)*, 2009, № 45 (12), pp. 937–942.

FLUORESCENCE DIAGNOSIS WITH ALASENS IN PATIENTS WITH SKIN CANCER

Filonenko EV

P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute

Results of fluorescence diagnosis (FD) with alasens in 237 patients with skin cancer are represented. The average age of patients accounted for 63 ± 11 y.o. The indications for FD were the borders adjustment for skin cancer of different localizations prior to special treatment and also the search for occult foci of malignant lesion. There were two groups of patients: patients with locally advanced head and neck carcinomas, who had FD prior to surgical treatment, and patients with cancer of different localization, who had FD prior to photodynamic therapy (PDT). FD permitted to adjust borders of detected tumor foci in 100% of patients that impacted on extent of resection during surgery in group 1 of patients and helped planning fields of laser irradiation for PDT session in group 2 of patients. Due to FD with alasens 506 foci of additional fluorescence were detected in 118 (53.1%) of 222 patients in group 2, skin cancer was diagnosed morphologically in 63 patients (28.4%) of them.

Keywords: alasens, fluorescence diagnosis, skin cancer.

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

ФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

И.П. Аминова

ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер», Иваново

ООО «Клиника современной медицины», Иваново

Резюме

Приведены результаты локальной флюоресцентной спектроскопии, выполненной у 185 женщин с фоновыми и преинвазивными заболеваниями шейки матки и инфицировании ВПЧ высокого онкогенного риска. Флюоресцентное обследование проводили через 2 ч после внутривенного введения препарата фотодитазин в дозе 1 мг/кг (длина волны 636,5 нм). Накопление фотосенсибилизатора в опухоли оценивали по величине диагностического параметра (ДП), рассчитываемого, как средняя величина нормированной флюоресценции для каждого типа тканей. В здоровых тканях ДП составил $0,6 \pm 0,4$, что свидетельствует об отсутствии накопления в них фотосенсибилизатора. По данным исследования, препарат также не накапливался в ретенционных кистах (ДП $0,3 \pm 0,1$), что объясняет низкую эффективность фотодинамической терапии при этой патологии. Накопление фотодитазина существенно зависело от типа патологической ткани. У пациенток с воспалением, лейкоплакией и CIN I накопление фотосенсибилизатора в патологических очагах было незначительным: ДП составил $1,7 \pm 0,2$, $1,8 \pm 0,2$ и $2,1 \pm 0,3$, соответственно. В очагах эндометриоза и CIN II ДП был существенно выше и составил $8,3 \pm 2,1$ и $14,1 \pm 4,1$, соответственно. Наибольшее накопление фотосенсибилизатора было зарегистрировано в очагах CIN III, плоскоклеточного рака и аденокарциномы. При этом значения ДП при этих патологиях практически не отличались и составили $23,1 \pm 4,7$, $22,7 \pm 1,8$ и $23,3 \pm 1,4$, соответственно.

При проведении флюоресцентной диагностики тяжелой дисплазии у 48% пациенток границы участков флюоресценции превышали размеры патологических образований, обнаруженных при расширенной кольпоскопии с наличием дополнительных зон флюоресценции. При взятии прицельной биопсии из этих участков у всех пациенток были подтверждены патологические изменения: CIN II, CIN III, легкая степень дисплазии или CIS.

Таким образом, применение методики локальной флюоресцентной спектроскопии позволяет диагностировать мультифокальные поражения на шейке матки, правильно оценить границы поражения и своевременно решить вопрос о проведении эксцизионной биопсии.

Ключевые слова: рак шейки матки, фотодитазин, дисплазия, шейка матки, локальная флюоресцентная спектроскопия.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) занимает 2-е место в структуре онкологической заболеваемости женщин в мире и 1-е место в структуре смертности женщин от рака в развивающихся странах. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2005 г. было выявлено около 500 000 новых случаев РШМ, число женщин, умерших от данного заболевания, составило более 250 000 [1]. При этом с каждым годом показатель смертности от РШМ неуклонно возрастает, и, согласно прогнозам ВОЗ, уже в этом году число смертей от РШМ составит 320 000, а к 2030 г. достигнет 435 000 [2].

Ежегодно число впервые выявленных случаев РШМ возрастает. Так, мировой показатель заболеваемости РШМ составляет 14,17 на 100 000 женщин в год. В Российской Федерации заболеваемость РШМ в 2013 г. составила 20,02 на 100 000 женщин, причем более чем у 40% пациенток диагностированы распространенные стадии заболевания [3].

Показатели заболеваемости в отдельных регионах Российской Федерации имеют существенные различия. Так, заболеваемость РШМ в Ивановской области превышает среднестатистический показатель по стране и имеет устойчивую тенденцию к росту. Заболеваемость РШМ в Ивановской области

в 2009 г. составила 24,8 случаев на 100 000 женского населения. В 2010 г. было отмечено некоторое его снижение до 22,3 случаев на 100 000 женского населения, в 2011 г. – 22,2, однако у 38,7% женщин диагностированы распространенные (III–IV) стадии опухолевого процесса. Показатели запущенности РШМ по Российской Федерации за исследуемый период были достоверно ниже и составили 29,5% в 2008 г. и 29,0% в 2010 г. [4].

Доказано, что инициирующим фактором развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и РШМ является инфицирование онкогенными штаммами вируса папилломы человека (ВПЧ). ВПЧ – эпителиотропный вирус, способный поражать клетки эпителия эктодермального происхождения (кожа, слизистые оболочки половых органов, ротовой полости) [5]. По данным разных авторов [6], вирус обнаруживается в 97,8–100% образцов опухоли. На основании вероятности вызывать предраковые изменения и инвазивный рак, типы ВПЧ были сгруппированы следующим образом: высокого, умеренного и низкого онкологического риска [7].

Развитие опухолевого процесса происходит в течение довольно длительного промежутка времени с момента инфицирования женщины ВПЧ

и занимает от 5 до 10 лет, однако при воздействии дополнительных неблагоприятных факторов может значительно сокращаться вплоть до нескольких месяцев [8].

Научным и медицинским сообществом доказано, что наиболее перспективным является лечение РШМ на преинвазивных и ранних стадиях заболевания. Применяющиеся в настоящее время методы диагностики не могут значительно повлиять на сложившуюся тенденцию к увеличению заболеваемости РШМ, что обуславливает необходимость поиска новых способов выявления поражений шейки матки на стадии преинвазивных форм. Решение этой проблемы возможно путем оптимизации комплекса диагностических мероприятий, направленных на раннее выявление преинвазивной патологии шейки матки.

Материал и методы

На базе Ивановского областного онкологического диспансера и Клиники современной медицины (г. Иваново) проведено комплексное обследование 185 женщин с фоновыми заболеваниями, предраком и раком шейки матки, развившимися на фоне инфицирования ВПЧ высокого онкогенного риска. Среди обследованных женщин, у 25 пациенток был диагноз цервицит, у 20 – ретенционные кисты, у 15 – эндометриоз, у 20 – лейкоплакия, у 25 – CIN I стадии, у 25 – CIN II стадии, у 25 – CIN III стадии, у 30 – рак шейки матки (у 18 из них диагностирован плоскоклеточный рак, у 12 – аденокарцинома). Контрольную группу составили 20 здоровых женщин.

Комплекс стандартных методов обследования был дополнен локальной флюоресцентной спектроскопией (ЛФС). Для проведения ЛФС использовали препарат фотодитазин – фотосенсибилизатор второго

поколения, предназначенный для фотодинамической терапии злокачественных опухолей (регистрационное удостоверение №ЛС – 001246 от 18.05.2012). Препарат вводили внутривенно капельно в дозе 1 мг на 1 кг массы тела, интервал между введением препарата и проведением исследования составлял 2 ч. ЛФС проводили с помощью спектрально-флюоресцентной установки «Спектр-Кластер» для диагностики новообразований, которая позволяет регистрировать спектр экзогенной флюоресценции введенного препарата. Для возбуждения флюоресценции фотодитазина применяли лазерное излучение длиной волны 636,5 нм.

При проведении каждого исследования получали до 40 спектров флюоресценции, на основании которых рассчитывали среднюю величину нормированной флюоресценции для каждого типа тканей – диагностический параметр (ДП), рассчитываемый в условных единицах. Затем проводили биопсию флюоресцирующих очагов шейки матки для последующего гистологического исследования.

Результаты и обсуждение

При анализе результатов ЛФС выявлено, что участки воспаления и CIN I накапливают фотосенсибилизатор в более высоких концентрациях по сравнению со здоровой тканью шейки матки: величина ДП составила $1,7 \pm 0,2$ и $2,1 \pm 0,3$ против $0,6 \pm 0,4$ соответственно ($p < 0,05$). Показатели ДП при воспалении и легкой степени дисплазии не различались между собой. По мере утяжеления степени CIN отмечено увеличение величины ДП. В очагах CIN II и CIN III величина ДП значительно выше, чем в здоровой ткани, участках воспаления и CIN I (см. таблицу).

Таблица

Значения ДП в зависимости от нозологической формы

Вид ткани	Уровень флюоресценции	p
Здоровая ткань (n=20)	$0,6 \pm 0,4$	–
Воспаление (n=25)	$1,7 \pm 0,2$	–
Ретенционные кисты (n=20)	$0,3 \pm 0,1$	–
Очаги эндометриоза (n=15)	$8,3 \pm 2,1$	$< 0,001$
Лейкоплакия (n=20)	$1,8 \pm 0,2$	–
CIN I (n=25)	$2,1 \pm 0,3$	$< 0,01$
CIN II (n=25)	$14,1 \pm 4,1$	$< 0,001$
CIN III (n=25)	$23,1 \pm 4,7$	$< 0,001$
Плоскоклеточный рак (n=18)	$23,3 \pm 1,4$	$< 0,001$
Аденокарцинома (n=12)	$22,7 \pm 1,8$	$< 0,001$

p – коэффициент различий по сравнению со здоровой тканью.

При изучении показателей флюоресценции у пациенток с фоновыми заболеваниями шейки матки выявлено, что ретенционные кисты шейки матки практически не накапливают фотосенсибилизатор. Этим можно объяснить наблюдаемую нами недостаточную эффективность проведения фотодинамической терапии без проведения дополнительного иссечения кистозно-измененных тканей у пациенток с множественными кистами экзоцервикса.

Очаги эндометриоза накапливают фотодитазин в более высоких концентрациях по сравнению с кистами воспалительного генеза, однако показатель ДП в них ниже, чем в участках умеренной и тяжелой дисплазии ($p < 0,001$).

Участки лейкоплакии без атипии не различаются по уровню накопления фотосенсибилизатора от очагов воспаления и легкой дисплазии, однако ДП в данных зонах выше, чем в здоровой ткани. При лейкоплакии, сочетающейся с умеренным или тяжелым диспластическим процессом (CIN II–III), подтвержденным гистологическим исследованием, значения ДП в патологическом очаге возрастает до $17,3 \pm 4,2$ ($p < 0,001$), что позволяет проводить дифференциальную диагностику и более точно определять место для выполнения биопсии.

При тяжелой дисплазии границы патологического очага, накапливающего фотосенсибилизатор, независимо от сопутствующего воспаления у 12 (48,0%) из 25 женщин превышали размеры патологических образований, обнаруженных при расширенной кольпоскопии с наличием дополнительных зон флюоресценции. При взятии прицельной биопсии из этих участков у 9 женщин гистологически подтверждена CIN II, у 2 – CIN III, у 2 – легкая степень дисплазии, у 1 – участок CIS. Таким образом, у 48% пациенток границы CIN определенные по результатам флюоресцентной диагностики превышали атипичные зоны, видимые при расширенной кольпоскопии (грубая мозаика, ацетобелый эпителий, йоднегативная зона). Это обуславливает необходимость эксцизионной биопсии, основанной на данных флюоресцентной диагностики, для повышения эффективности диагностики преинвазивного процесса и адекватного выбора лечебной тактики.

Заключение

При изучении величины нормированной флюоресценции у пациенток со злокачественными опухолями шейки матки отмечено, что аденокарцинома и плоскоклеточный рак накапливают фотодитазин в одинаковой степени, что свидетельствует об универсальности накопления препарата независимо от гистологической структуры опухоли.

В группах обследованных женщин репродуктивного возраста с предраком и раком шейки матки проведение флюоресцентной диагностики позволило определить скрытые очаги CIN различной степени помимо выявленных при кольпоскопии атипичных зон.

У пациенток с умеренной и тяжелой дисплазией, а также РШМ у каждой третьей женщины в возрасте моложе 30 лет (35,9%) и в возрастной группе от 30 до 50 лет (35,7%) обнаружены дополнительные очаги повышенного накопления фотосенсибилизатора. При обследовании женщин в возрасте старше 50 лет наличие дополнительных очагов высокого накопления фотосенсибилизатора обнаруживалось значительно реже – у 14,3% ($p < 0,05$) пациенток.

Расположение участков повышенного накопления фотосенсибилизатора варьировало от 2–3 до 5–7 мм от границ очага, обнаруженного при кольпоскопии. При цитологическом исследовании этих участков были обнаружены атипичные клетки плоского эпителия неясного значения (ASC-US) и высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (HSIL). Проведение дополнительной прицельной биопсии и гистологического исследования подтвердило наличие в этих зонах интраэпителиальной неоплазии.

Достоверные различия показателей флюоресценции при воспалении и диспластическом процессе (CIN II–III) позволяют более точно локализовать зону для прицельного забора цитологического материала и выполнения биопсии, а, следовательно, повысить информативность цитологического и гистологического методов исследования. Применение методики локальной флюоресцентной спектроскопии позволяет диагностировать мультифокальные поражения на шейке матки, правильно оценить границы поражения и своевременно решить вопрос о проведении эксцизионной биопсии.

ЛИТЕРАТУРА

1. International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization. Cervical cancer screening. IARC Handbooks of cancer prevention. Vol. 10. – Lyon: IARC Press, 2005.
2. Ullrich A., Garwood P., Claves P. WHO's Action Plan Against Cervical Cancer // *Entre Nous*. – 2007. – № 64. – С. 4–6.
3. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) // Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – 2015. – 250 с.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году // Под редакцией Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. – 240 с.
5. Сопко Н.И., Максимов В.В. Современные представления о папилломавирусной инфекции // Медицинские аспекты женского здоровья. – 2006. – № 3. – С. 23–25.
6. Трушина О.И., Новикова Е.Г. Роль папилломавирусной инфекции в генезе РШМ // Российский онкологический журнал. – 2005. – № 1. – С. 45–52.
7. Левин М. Скрытые инфекции: будьте бдительны. – СПб.: Невский проспект, 2000. – 160 с.
8. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application // *Nat. Rev. Cancer*. – 2002. – Vol. 2. – pp. 342–350.

REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization. Cervical cancer screening. IARC Handbooks of cancer prevention, Vol. 10, Lyon: IARC Press, 2005.
2. Ullrich A., Garwood P., Claves P. WHO's Action Plan Against Cervical Cancer, *Entre Nous*, 2007, No. 64, pp. 4–6.
3. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 godu (zabolevaemost' i smertnost') (Malignant neoplasms in Russia in 2003 (incidence and mortality)), Pod red. Kaprina A.D., Starinskogo V.V., Petrovoj G.V., M.: MNI OI im. P.A. Gercena, filial FGBU «FMIC im. P.A. Gercena» Minzdrava Rossii, 2015, pp. 1–250.
4. Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2011 godu (Status of cancer care for Russian population in 2011), Pod redakciej Chissova V.I., Starinskogo V.V., Petrovoj G.V., M.: FGBU «MNI OI im. P.A. Gercena» Minzdravsocrazvitija Rossii, 2012, pp. 1–240.
5. Sopko N.I., Maksimov V.V. Sovremennye predstavlenija o papillomaviruznoj infekcii (Contemporary conceptions of papillomavirus infection), *Medicinskie aspekty zhenskogo zdorov'ja*, 2006, No. 3, pp. 23–25.
6. Trushina O.I., Novikova E.G. Rol' papillomaviruznoj infekcii v geneze RShM (Role of papillomavirus infection in cervical cancer origin), *Rossijskij onkologicheskij zhurnal*, 2005, №1, pp. 45–52.
7. Levin M. Skrytye infekcii: bud'te bditel'ny (Occult infections: stay alert), SPb.: Nevskij prospekt, 2000, pp. 1–160.
8. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application, *Nat. Rev. Cancer*, 2002, Vol. 2, pp. 342–350.

FLUORESCENCE DIAGNOSIS OF PRE-INVASIVE CERVICAL PATHOLOGY

Aminodova IP

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

Results of local fluorescence spectroscopy in 185 women with underlying and pre-invasive disease of cervix and high-risk HPV infection are represented. Fluorescence study was performed 2h after intravenous injection of fotoditazin in a dose of 1 mg/kg (wavelength 636.5 nm). Accumulation of the photosensitizer was estimated by diagnostic parameter (DP) value, calculated as mean value of fluorescence scaled to each type of tissue. For normal tissues DP accounted for 0.6 ± 0.4 , showing accumulation of the photosensitizer. According to the study the medication did not also accumulate in retention cysts ($DP\ 0.3 \pm 0.1$), explaining low efficiency of photodynamic therapy for this pathology. The accumulation of fotoditazin depends significantly on type of pathologic tissue. In patients with inflammation, leukoplakia and CIN I accumulation of the photosensitizer in pathologic foci was negligible: DP accounted for 1.7 ± 0.2 , 1.8 ± 0.2 and 2.1 ± 0.3 , respectively. In sites of endometriosis and CIN II DP was significantly higher and accounted for 8.3 ± 2.1 and 14.1 ± 4.1 , respectively. The greatest accumulation of the photosensitizer was registered in sites of CIN III, squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. Though DP value for these pathologies had almost no difference and accounted for 23.1 ± 4.7 , 22.7 ± 1.8 and 23.3 ± 1.4 , respectively.

For fluorescence diagnosis of severe dysplasia in 48% of patients borders of fluorescence regions were beyond lesions detected for extended colposcopy with additional areas of fluorescence. Targeted biopsy of these regions proved pathology in all patients: CIN II, CIN III, mild dysplasia or CIS.

Thus, local spectroscopy allows to diagnosis multifocal lesions on cervix, to define correctly borders of lesion and consider excisional biopsy in-time.

Keywords: cervical cancer, fotoditazin, dysplasia, cervix, local fluorescent spectroscopy.

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

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ НАЧАЛЬНОГО РАКА ПОЛЫХ ОРГАНОВ

Е.В. Филоненко, В.В. Соколов, В.Д. Мененков, Г.П. Крылова
ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, Москва

Резюме

Новая медицинская технология фотодинамической терапии рака полых органов определяет параметры проведения облучения (место установки и положение световода, количество позиций облучения и его продолжительность) с целью снижения вероятности повреждения здоровой слизистой оболочки полого органа за счет оптимизации дозы света. Технология позволяет избежать воспалительных и некротических повреждений неизменной слизистой оболочки противоположной от опухоли стенки органа и поздних осложнений и достичь полной регрессии опухоли в зависимости от локализации в 73–87% случаев при сроке наблюдения от 1 года до 11 лет.

Ключевые слова: рак полых органов, фотосенсибилизатор, фотодинамическая терапия, параметры облучения.

Введение

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – относительно новое направление противоопухолевой терапии. Метод ФДТ основан на избирательном накоплении в опухолевой ткани фотосенсибилизатора, способного при локальном воздействии света определенной длины волны, соответствующей максимуму его поглощения, генерировать цитотоксические агенты, вызывающие повреждение структурных элементов опухолевой ткани [1, 2].

В настоящее время по ФДТ накоплен значительный экспериментальный и клинический материал. Метод ФДТ успешно применяется в клинической онкологии как с радикальной целью при ранних стадиях рака, поверхностных новообразованиях, предраковых патологических состояниях, так и с паллиативной целью. В большинстве зарубежных стран и в России к клиническому применению разрешены фотосенсибилизаторы первого поколения на основе гематопорфирина – фотофрин и его аналоги [1–4]. Вместе с тем порфириновые препараты как фотосенсибилизаторы для ФДТ имеют ряд недостатков. Вследствие слабого оптического поглощения в красной части спектра (наиболее длинноволновая полоса поглощения порфиринов лежит в области 620–640 нм) они вызывают в опухолях незначительные по глубине фотоиндуцированные некрозы, в связи с чем их применение целесообразно лишь при поверхностных опухолях. Кроме того, они обладают неоднородным химическим составом, характеризуются низкой селективностью накопления в опухоли, часто являются причиной выраженной кожной токсичности [1, 3].

За последние годы в нашей стране и за рубежом для ФДТ разработан ряд фотосенсибилизаторов второго поколения (фотосенс, темпорфин, пурлитин, фоскан, фотодитазин, радахлорин, фотохлорин, фотолон и др.), которые обеспечивают большую глубину поражения опухолевой ткани за счет смещения макси-

мумов поглощения в более длинноволновую область спектра (650–670 нм) и обладают более выраженной селективностью накопления в опухолевой ткани по сравнению с препаратами первого поколения [1–6].

Специфичность накопления фотосенсибилизаторов в опухолевой ткани лежит в основе метода ФДТ [2, 5, 7]. Избирательность фотохимического повреждения опухоли в результате ФДТ основана в первую очередь на различиях в накоплении фотосенсибилизатора в опухоли по отношению к неизменным тканям – так называемой флюоресцентной контрастности. Однако для используемых в настоящее время препаратов фотогем и фотосенс флюоресцентная контрастность опухоль/норма невелика и составляет в среднем 2 ед. Данное обстоятельство требует разработки методик ФДТ, позволяющих повысить селективность фотодинамического воздействия.

В ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» разработана новая медицинская технология ФДТ, определены показания и критерии оценки ее эффективности, проведен анализ характера и тяжести осложнений, разработаны медикаментозные схемы лечения и профилактики осложнений, оценены непосредственные, ближайшие и отдаленные результаты лечения.

Применение разработанной методики позволяет улучшить результаты органосохраняющего лечения онкологических больных.

Показания к использованию новой медицинской технологии:

- преинвазивный, внутриэпителиальный рак полых органов различных локализаций;
- начальный инвазивный ($T_1N_0M_0$) рак при отсутствии признаков метастазирования (в группе операбельных по соматическому статусу больных);
- начальный рак ($T_1N_0M_0$) при первично-множественном поражении;

- поверхностный рецидив рака после хирургического или лучевого лечения.

Противопоказания к использованию новой медицинской технологии:

- индивидуальная непереносимость фотосенсибилизаторов;
- тяжелые соматические заболевания, не поддающиеся коррекции.

Материально-техническое обеспечение новой медицинской технологии:

- эндоскопы (например, «OLYMPUS MEDICAL SYSTEMS CORP», Япония, рег. №2006/1765);
- установки лазерные для фотодинамической терапии (например, на основе лазера на парах меди «Металаз-М» и на парах золота «Металаз-З» с набором диффузоров, ЗАО «НПОЛТ «МЕХАТРОН ЛТ», Россия, рег. №29/05010499/1477-01);
- фотосенсибилизаторы (например, фотосенс, концентрат для приготовления раствора для инфузий, ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия, рег. N000199/02 от 18.09.2013).

Описание медицинской технологии

Проведение ФДТ начинают с внутривенного введения фотосенсибилизатора в терапевтической дозе. Через интервал времени, оптимальный для конкретного препарата, проводят сеанс лазерного облучения опухоли (длина волны источника лазерного облучения 670 нм) с использованием стандартных кварцевых световодов с цилиндрическими диффузорами длиной 0,5; 1; 1,5 см, имеющих матрицу излучения 360°. При этом световод устанавливают в просвете органа на расстоянии 0,2–0,5 см (в зависимости от локализации новообразования и диаметра полого органа) от поверхности опухоли. Для лазерного облучения применяют одну или несколько позиций световода из расчета, что суммарное световое пятно превышает диаметр опухоли по плоскости на 0,2–0,5 см. Плотность энергии лазерного облучения одной позиции составляет 150 Дж/см². При проведении лечения опухолей эндоскопических локализаций используют стандартную эндоскопическую аппаратуру.

Механизм повреждающего действия при ФДТ основан на селективности накопления фотосенсибилизатора в опухолевой ткани. Чем больше разница концентраций фотосенсибилизатора в опухоли по отношению к окружающей неповрежденной слизистой оболочке полого органа на момент проведения лазерного облучения, тем более селективного некроза опухоли удастся достигнуть без повреждения окружающей слизистой оболочки. Флюоресцентная контрастность таких препаратов как фотосенс и фотогем в опухоли по отношению к неизмененной слизистой оболочке невысока и составляет в среднем 2–3 ед., в связи с чем вероятность фотодинамиче-

ского повреждения не только опухоли, но и слизистой оболочки при воздействии терапевтической дозой света весьма высока. С целью снижения дозы света на неповрежденную слизистую оболочку противоположной стенки полого органа в ходе лазерного облучения световод устанавливают эксцентрично, ближе к поверхности опухоли.

Расчет времени лазерного облучения в зависимости от заданной дозы световой энергии (150 Дж/см²) для цилиндрических диффузоров осуществляют по следующей формуле: $t = ArWs/P$ (мин.), где A – коэффициент для диффузоров длиной 0,5 и 1 см равен 52 и 104 соответственно; r – расстояние от оси диффузора до опухоли (см); Ws – заданная плотность энергии (Дж/см²); P – мощность на выходе световода (мВт).

При проведении сеанса ФДТ в течение расчетного времени заданная доза световой энергии будет получена на поверхности, удаленной от световода на определенное расстояние.

Расчеты распределения светового потока на модели поперечного среза полого органа при эксцентричной установке диффузора (см. рисунок) показали, что при установке цилиндрического диффузора на расстоянии 0,2 см (расстояние ab) от поверхности опухоли сегментарного бронха (диаметр 0,5–0,6 см) при ФДТ отмечается уменьшение плотности мощности лазерного излучения на противоположной стенке (точка c) – в 2 раза, на боковой стенке (точка d) – на 1/3; при ФДТ опухоли долевого бронха (диаметр 0,8 см) – в 3 и 2 раза соответственно. При установке цилиндрического диффузора на 0,3 см (расстояние ab) от поверхности опухоли пищевода (диаметр 1,5–2 см) при ФДТ снижается плотность мощности лазерного излучения в области противоположной стенки (точка c) – в 3,5 раза, а в области боковой стенки (точка d) – в 3 раза. При ФДТ опухоли желудка и мочевого пузыря при установке цилиндрического диффузора на расстоянии до 1 см от опухоли (расстояние ab) плотность мощности лазерного излучения в области противоположной и боковой стенок снижается более чем в 10 раз.

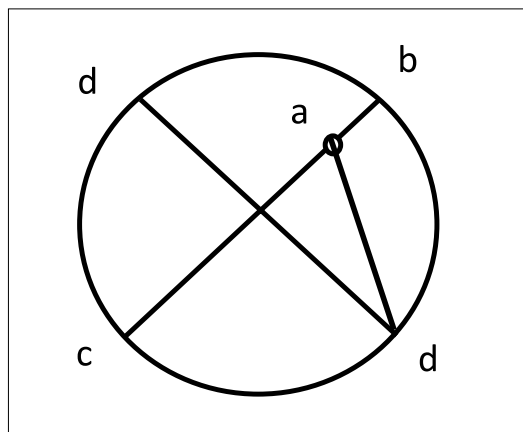


Рис. Модель поперечного среза полого трубчатого органа: a – ось цилиндрического диффузора; b – опухоль; c – противоположная от опухоли стенка органа; d – боковая стенка органа

Таким образом, данное расположение световода обеспечивает снижение повреждающего воздействия (снижение плотности мощности) на неизменную слизистую оболочку противоположной стенки при ФДТ рака бронхов, пищевода, мочевого пузыря и желудка в 2, 3,5 и более чем в 10 раз, соответственно; уменьшение плотности мощности в области боковой стенки полого органа происходит на 1/3, в 3 и более 10 раз, соответственно.

Возможные осложнения и способы их устранения

Осложнения и побочные эффекты при проведении ФДТ злокачественных опухолей связаны в основном со свойством фотосенсибилизаторов временно повышать чувствительность кожи к солнечному свету (кожная фототоксичность).

Для профилактики кожной фототоксичности разработан ряд мер, включающих:

- соблюдение светового режима, ограничивающего пребывание пациента на солнце;
- использование кожных мазей на основе антиоксидантов с первого дня после внутривенного введения фотосенсибилизатора в течение периода световой токсичности;

Эффективность использования новой медицинской технологии

ФДТ с использованием разработанной методики была применена у 153 больных. Среди них начальный центральный рак легкого диагностирован у 37 больных, начальный рак пищевода – у 48, желудка –

у 68. Мужчин было 110, женщин – 43, средний возраст больных составил 68 лет. Большинство пациентов (74,2%) были старше 60 лет. У 126 (82,4%) из 153 пациентов выбор ФДТ был обусловлен отказом пациентам в хирургическом лечении в связи с наличием выраженной сопутствующей патологии и преклонного возраста, у 10 (6,5%) – функциональной нерезектабельностью опухолей в связи с первично-множественным поражением легких, у 17 (11,1%) – был выбором самого больного.

В результате ФДТ полная регрессия опухоли получена у 87% больных начальным центральным раком легкого, у 77% больных раком пищевода и у 73% больных раком желудка.

Рецидив в сроки от 9 мес до 5 лет диагностирован у 9 (6,7%) пациентов: у 2 больных начальным центральным раком легкого (с успехом проведен повторный курс ФДТ), у 4 больных начальным раком пищевода (проведены повторные курсы ФДТ с полной регрессией у 3 больных, с частичной – у 1), у 3 больных начальным раком желудка (проведены повторные курсы ФДТ с полной регрессией у 2 больных, с частичной – у 1).

Результаты применения разработанной медицинской технологии свидетельствуют об ее эффективности. Она позволяет избежать воспалительных и некротических повреждений неизменной слизистой оболочки противоположной от опухоли стенки органа и поздних осложнений и достичь полной регрессии опухоли в зависимости от локализации в 73–87 % случаев при сроке наблюдения от 1 года до 11 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лукьянец Е.А. Новые фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии // Российский химический журнал. – 1998. – Т. XLII, №5. – С. 9–16.
2. Мачинская Е.А., Иванова-Радкевич В.И. Обзор механизмов селективного накопления фотосенсибилизаторов различной химической структуры в опухолевой ткани // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – № 4. – С. 19–23.
3. Juzeniene A. and Moan J. The history of PDT in Norway: part one – identification of basic mechanisms of general PDT // Photodiag. Photodynam. Ther. – 2007. – Vol. 4. – P. 3–11.
4. Лукьянец Е.А. Поиск новых фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – № 3. – С. 3–16.
5. 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.
6. Moghissi K. and Dixon K. Photodynamic therapy in the management of malignant pleural mesothelioma: a review // Photodiag. Photodynam. Ther. – 2005. – Vol. 2. – P. 135–147.
7. Moan J. and Peng Q. An outline of the history of PDT // Photodynamic Therapy. Comprehensive series in Photochem. Photobiol. Sci. Ed. T. Patrice. The Royal Society of Chemistry, London. – 2003. – P. 3–17.

REFERENCES

1. Luk'yanets E.A. Novye fotosensibilizatory dlya fotodinamicheskoi terapii (New photosensitizers for photodynamic therapy), *Rossiiskii khimicheskii zhurnal*, 1998, T. XLII, № 5, pp. 9–16.
2. Machinskaya E.A., Ivanova-Radkevich V.I. Obzor mekhanizmov selektivnogo nakopleniya fotosensibilizatorov razlichnoi khimicheskoi struktury v opukholevoi tkani (Review of selective accumulation of photosensitizers with different chemical structure in tumor tissue), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2013, № 4, pp. 19–23.
3. Juzeniene A. and Moan J. The history of PDT in Norway: part one – identification of basic mechanisms of general PDT, *Photodiag. Photodynam. Ther.*, 2007, Vol. 4, pp. 3–11.
4. Luk'yanets E.A. Poisk novykh fotosensibilizatorov dlya fotodinamicheskoi terapii (Search for new photosensitizers for photodynamic therapy), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2013, № 3, pp. 3–16.
5. Castano A.P. et al. Mechanisms in photodynamic therapy: part one – photosensitizers, photochemistry and cellular localization, *Photodiag. Photodynam. Ther.*, 2004, Vol. 1, pp. 279–293.
6. Moghissi K. and Dixon K. Photodynamic therapy in the management of malignant pleural mesothelioma: a review, *Photodiag. Photodynam. Ther.*, 2005, Vol. 2, pp. 135–147.
7. Moan J. and Peng Q. An outline of the history of PDT, *Photodynamic Therapy. Comprehensive series in Photochem. Photobiol. Sci. Ed. T. Patrice. The Royal Society of Chemistry, London*, 2003, pp. 3–17.

PHOTODYNAMIC THERAPY FOR EARLY CANCER OF HOLLOW ORGANS

Filonenko EV, Sokolov VV, Menenkov VD, Krylova GP
P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute

New medical technology of photodynamic therapy for cancer of hollow organs with photosens determines parameters of irradiation (sites of placement and position of light guide, number of positions and duration of irradiation) to reduce probability of injury during irradiation of intact mucosa in hollow organ due to optimization of light dose. The technology allows to avoid inflammatory and necrotic injury of intact mucosa on the contralateral wall of organ and late complications and to achieve complete tumor regression depending on localization in 73–87% of cases for follow-up period from 1 to 11 years.

Keywords: cancer of hollow organs, photosens, photodynamic therapy, parameters of irradiation.

Контакты: Филоненко Е.В. E-mail: derkul@yandex.ru

ПРЕСС-РЕЛИЗ II АКАДЕМИЧЕСКОЙ ШКОЛЫ «ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И ФОТОДИАГНОСТИКА: ОСНОВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ»

25–27 февраля 2015 г. на базе МНИОИ им. П.А. Герцена была проведена II академическая школа «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика: основы применения в клинической практике». Организаторами школы выступили Национальная Фотодинамическая Ассоциация, ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ и «ИОФ им. А.М. Прохорова» РАН.

В работе школы приняли участие более 100 специалистов широкого круга, среди которых были представители лечебных, образовательных и научно-исследовательских учреждений: врачи-онкологи, дерматологи, урологи, эндоскописты, гинекологи, а также медицинские физики, фармакологи, биологи, биофизики, биохимики и ветеринары. География слушателей школы была весьма широка и охватила 7 федеральных округов: Центральный, Северо-Западный, Северо-Кавказский, Дальневосточный, Уральский, Приволжский и Южный.

Среди слушателей школы были представители:

- 19 лечебных организаций: онкологических клинических диспансеров Москвы, Брянска, Нижнего Новгорода, Твери, Липецка, Новочеркасска, Нальчика, Челябинска, Свердловска, Благовещенска, Южно-Сахалинска; клинических больниц и медицинских центров Москвы, Санкт-Петербурга, Тюмени, Ярославля, Ростова на Дону, Сарова.
- 6 образовательных центров: ГБОУ ВПО «Башкирский ГМУ» МЗ РФ; ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.Н. Сеченова» МЗ РФ; ФГБОУ ВПО «МГУТХТ им. М.В. Ломоносова»; ФГБУ ВПО «СПб АУ НОЦНТ» РАН; ФГАОУ ВПО НИЯУ «МИФИ»; ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова».
- 13 научно-исследовательских институтов: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ; ФГБУН «ИОФ им. А.М. Прохорова» РАН; ФГБУ «ГНЦДК» МЗ РФ; ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН; ОАО «ГОИ им. С.И. Вавилова»; ФГБНУ «НИИБМХ им. В.Н. Ореховича» РАМН; ФГБУ «МРНЦ им. А.Ф. Цыба» МЗ РФ; ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ; ФБГУН «Институт биохимии им. А.Н. Баха» РАН; ФГУП «ГНЦ "НИОПИК"»; ФГБУ «ГНЦ лазерной медицины» ФМБА РФ; ФГБУН «ИФТТ» РАН; ФГБУ «Ростовский НИОИ» МЗ РФ.

Проект объединил цикл лекций и практических семинаров, посвящённых вопросам применения фотодинамической терапии (ФДТ) и флуоресцент-

ной диагностики (ФД) в клинической и лабораторной практике.

В курсе лекций были рассмотрены вопросы разработки новых фотосенсибилизаторов, их доклинического и клинического исследования, фундаментальных исследований в области ФД и ФДТ, особенностей методик флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии и их инструментального и приборного обеспечения. Лекции транслировались по видео-мосту в Медицинский радиологический научный центр, г. Обнинск.

В перерывах между лекциями слушатели и лекторы активно обсуждали представленный в докладах материал. Одним из несомненных преимуществ участия в работе школы стала возможность живого общения с ведущими российскими специалистами в области ФД и ФДТ: клиницистами, биологами, физиками, химиками. Слушатели задавали интересные их вопросы, уточняли технические детали и особенности применения конкретных фотосенсибилизаторов, приборов и методик.

Целью практических занятий, которым целиком был посвящён третий день школы, являлось обучение слушателей методикам фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики с использованием реального оборудования в лабораторных и клинических условиях. Практические семинары проходили в «Центре лазерной и фотодинамической диагностики и терапии» МНИОИ им. П.А. Герцена. Особый интерес у слушателей вызвал разбор клинических случаев, а также возможность ознакомиться с новейшими моделями приборов и оборудования для фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики.

Как отметили многие слушатели, участие в работе школы стало для них уникальной возможностью в короткие сроки получить комплексные стартовые знания по основам теоретического и, что самое главное, практического применения методик ФД и ФДТ, необходимые для использования их на практике, внедрения и распространения в своих регионах.



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).

Каждая статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором выполнена работа.

Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые уже напечатаны в других изданиях или посланы для публикации в другие редакции.

Рукопись представляется в редакцию в распечатанном виде в 2-х экземплярах (статья должна быть напечатана на одной стороне листа и подписана всеми авторами) и в электронном виде на носителе типа CD-R (RW), DVD-R (RW), USB-flash или по e-mail (в последнем случае к материалам, подаваемым в редакцию, должна быть приложена распечатка отправленного письма). Представляемая в редакцию распечатка статьи, включая иллюстративный материал, должна быть полностью идентичной электронному варианту. Носители автору не возвращаются.

Текст статьи набирается в текстовом редакторе (тип файла формата MS Word 97/2003/XP/2007) с расширением «.doc» кеглем 12 пунктов через 1,5 интервала, желательным шрифтом Times New Roman. Сур, перенос слов не делается. Размеры полей: верхнее и нижнее – 20 мм, левое – 30 мм, правое – 20 мм. Рекомендуемый объем статьи, включая таблицы и литературу – в пределах 12 страниц формата А4. Все страницы должны быть пронумерованы (нумерация страниц начинается с титульной).

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

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

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

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

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

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

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

Иллюстративный материал (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) представляются в 2-х экземплярах, каждый – на отдельном листе. Приемлемыми для верстки журнала являются форматы – TIFF,

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

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

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

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

Пример оформления списка литературы:

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

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

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

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

Публикация статей в журнале бесплатная.

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

Статьи следует направлять по адресу:

pdt-journal@mail.ru

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

Кабинет для проведения фотодинамической терапии*

ЛЭСА-01-"БИОСПЕК"

Установка для локальной спектроскопии

Установка лазерная электронно-спектральная для флуоресцентной диагностики опухолей и контроля фотодинамической терапии

- Позволяет локально определять степень накопления фотосенсибилизатора в любых органах пациента, доступных для волоконно-оптического зонда
- Диаметр стандартного зонда 1.8 мм, подходит для эндоскопического и лапароскопического оборудования



Регистрационное удостоверение № ФСР 2008/03784 от 12.12.2008

Сертификат соответствия РОСС RU.ИМ32.Н00344 от 24.12.2012

ЛФТ-630/675-01-"БИОСПЕК"

Лазерная терапевтическая установка для фотодинамической терапии

Установка лазерная фото динамической терапии

- Длина волны 635, 662, или 675 нм оптимизирована для проведения терапии с использованием применяемых в РФ фотосенсибилизаторов.
- Установка комплектуется набором световодов для различных локализаций.



Регистрационное удостоверение № ФСР 2009/04649 от 26.03.2009

Сертификат соответствия РОСС RU.ИМ32.Н00345 от 24.12.2012

Видеоэндоскопические комплексы

Расширяем функциональность ваших видеоэндоскопических систем (эндоскопов, лапароскопов) с помощью адаптации к ним одной или нескольких сертифицированных установок собственного производства для наблюдения и анализа цифрового флуоресцентного изображения. Предлагаем аналогичные варианты дооснащения операционных микроскопов, кольпоскопов, щелевых ламп.

* - Соответствует Стандарту оснащения диагностических отделений онкологического диспансера (онкологической больницы) по Приложению № 12 к Порядку оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 915н от 15 ноября 2012 г. (оснащение других медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями, осуществляется с учетом данного стандарта).

ЗАО "БИОСПЕК"
Россия, 119991, Москва,
ул. Вавилова, д. 38, корп. 5



Тел./факс: 8-499-135-1489
E-mail: biospec@nsc.gpi.ru
<http://www.biospec.ru>



ФОТОДИТАЗИН® [fotoditazin]

фотосенсибилизатор хлоринового ряда

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

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



«ФОТОДИТАЗИН®» применяется для флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии* злокачественных опухолей** различных локализаций и патологий неонкологического характера в следующих областях медицины:

- гинекология
- урология
- травматология
- офтальмология
- дерматология
- стоматология

В соответствии с приказами МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ:

- * Приказ № 1629н от 29 декабря 2012 г.
«Об утверждении перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи»
- ** Приказ № 915н от 15 ноября 2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «онкология»

ООО «ВЕТА-ГРАНД» 

123056, Россия, г.Москва, ул. Красина, д.27, стр.2
тел.: +7(499)253-61-81, +7(499)250-40-00
e-mail: fotoditazin@mail.ru

 www.fotoditazin.com
www.фотодитазин.рф