

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

С.А. Аминов, И.П. Аминова, Э.Н. Рябова, В.В. Соловьев

Первый опыт проведения фотодинамической терапии в условиях регионального онкологического диспансера

ГУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер»

Цель исследования. Определение возможности применения фотодинамической терапии (ФДТ) онкологическим больным в условиях регионального онкологического диспансера.

Материалы и методы. Фотодинамическая терапия проведена 16 больным, проходившим лечение в условиях онкологического диспансера, в том числе 8 пациентам с центральным раком легкого (РЛ): у 6 из них ФДТ проводилась по поводу эндобронхиального рецидива плоскоклеточного рака, у 2 – при IIIA стадии мелкоклеточного РЛ. ФДТ проведена 4 пациенткам с дисплазией шейки матки 2–3 степени (CIN II–III), 1 больной с опухолевым стенозом пищеводно-кишечного анастомоза, 1 пациентке с метастазами рака прямой кишки в кожу промежности и в 2 случаях ФДТ проводилась интраоперационно (удаление рецидивной опухоли средостения и рецидивной опухоли промежности). Фотодинамическая терапия проводилась препаратом фотодитазин в дозе 1 мг/кг и лазерным облучением через 2 ч аппаратом «Аткус-2», плотность энергии 300 Дж/см². При CIN II–III в 2 случаях применялся фотодитазин-гель.

Результаты. Осложнений во время и после ФДТ не было. Результаты лечения оценивались через 1 мес. У больных мелкоклеточным раком легкого эндобронхиальный компонент опухоли после лечения не определялся. Из 6 больных с рецидивами плоскоклеточного рака легкого через 1 мес после ФДТ у 4 отмечена полная регрессия опухоли, у 1 – частичный эффект и у 1 эффекта не выявлено. Кроме того, у 7 пациентов улучшилась вентиляция пораженного легкого, уменьшилась одышка, улучшилось качество жизни. У больных с CIN II–III через 1 мес после ФДТ при кольпоскопии не выявлено атипических зон, а при цитологическом исследовании – атипических клеток. При этом различий в эффекте при применении геля или раствора фотодитазина не выявлено. У пациентки со стенозом пищеводно-кишечного анастомоза после ФДТ уменьшился опухолевый компонент и дисфагия. Эффективность ФДТ при лечении метастазов рака прямой кишки в кожу промежности проявилась в полном регрессе опухолевой ткани и уменьшении болевого синдрома. В случае интраоперационного применения ФДТ интра- и послеоперационных осложнений не было. В течение 7 мес повторного рецидива не выявлено.

Выводы. Фотодинамическая терапия может эффективно применяться для лечения онкологических больных в условиях региональных онкологических учреждений.

Л.Р. Арсланбаева, И.Г. Меерович,

В.В. Жердева, А.П. Савицкий

Изучение роста и флуоресценции опухолей, экспрессирующих красный флуоресцентный белок Turbo RFP в мышцах линии Nu/Nu методом флуоресцентной диффузионной томографии

Институт биохимии им. А.Н. Баха РАН, Москва

Использование опухолевых клеток, которые экспрессируют красный флуоресцентный белок rTurboRFP, позволит изучать рост опухоли и ее метастазирование в живых организмах на ее ранних стадиях развития.

Целью исследования являлось получение опухолей человеческой линии *melKor*, экспрессирующих красный флуоресцентный белок Turbo RFP, в мышцах линии Nu/Nu и их дальнейшая детекция методом флуоресцентной диффузионной томографии и спектрометрии.

Флуоресцирующие опухолевые клетки линии *melKor* были получены методом липосомальной трансфекции. Далее были проведены селекция трансфицированных клеток, получение индивидуальных клонов и проверка стабильности экспрессии красного флуоресцентного белка путем длительного выращивания в отсутствие селективирующего антибиотика. Была разработана методика определения копийности плазмиды rTurboRFP в опухолевых клетках линии *melKor* на основе количественного

ПЦР. С помощью данной методики было определено уменьшение количества плазмид во время пассажей трансфицированных клеток, после чего была проведена дополнительная селекция клеток, экспрессирующих плазмиду rTurbo RFP, и дальнейшее переклонирование клеток. Полученные флуоресцирующие клетки были введены подкожно мышам линии Nu/Nu. Флуоресценция опухолевых клеток регистрировалась в течение всего времени развития опухоли с помощью флуоресцентной установки «Спектр-Кластер» и флуоресцентной диффузионной томографии.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что клетки линии *melKor*, экспрессирующие красный флуоресцентный белок Turbo RFP, способны образовывать опухоль *in vivo*. Полученные опухоли флуоресцируют в течение длительного времени. Динамику роста и развития опухоли возможно регистрировать в при помощи флуоресцентного диффузионного томографа.

Н.В. Балацкая¹, Л.Б. Краснова¹, М.В. Будзинская², Т.Н. Киселева², И.А. Гандурина¹, Н.А. Гольдина¹, С.Г. Кузьмин¹, Г.Н. Ворожцов¹

Влияние фотодинамической терапии препаратом фотосенс на состояние системы внутриклеточных ферментов антиоксидантной защиты у больных с неоваскулярной формой возрастной макулярной дегенерации

¹ГУП «МНКЦ Интермедбиофизхим», Москва

²ГМУ НИИ глазных болезней РАМН, Москва

Введение. Среди физических методов, применяемых в комплексном лечении глазной патологии, особый интерес представляет фотодинамическая терапия (ФДТ), открывая новые возможности лечения неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации (ВМД). Избирательное поражение патологической ткани с отсутствием теплового эффекта, губительного для фоторецепторов, повышает эффективность лечения и создает перспективу сохранения зрительных функций. Нами было показано, что воздействие ФДТ на систему антиоксиданты (АОЗ) – прооксиданты вызывает однотипный ответ практически у всех пациентов с СНМ, а именно: снижение интегрального показателя АОЗ – общего антиоксидантного статуса. Учитывая, что система АОЗ многокомпонентна, представляется актуальным выявление характера воздействия ФДТ на ее отдельные звенья.

Цель исследования. Оценить активность внутриклеточных ферментов АОЗ на фоне ФДТ у больных неоваскулярной формой ВМД.

Материалы и методы. Изучались активность фермента супероксиддисмутазы (СОД) и селензависимой глутатионпероксидазы (ГП), в работе использовали реактивы фирмы «Randox» (Англия), исследование проводили на биохимическом анализаторе DAYTONA (Ирландия). Объект исследования – образцы лизата эритроцитов периферической крови 44 пациентов с неоваскулярной формой ВМД. Средний возраст 73,7±7,6 лет. 1-я группа больных (n=17; 141,4±16,98 U/ml, p<0,05 по отношению к контролю) – с пониженной активностью СОД, 2-я (n=21; 178,3±9,08 U/ml, p<0,05) – уровень активности СОД умеренный и 3-я (n=6; 232,0±31,6 U/ml, p<0,05) – с высоким уровнем активности фермента. 10 здоровых лиц составили контрольную группу (СОД – 189,2±17,31 U/ml).

Результаты. До начала лечения у всех пациентов отмечена недостаточность АОЗ с дисбалансом в системе ферментного звена – существенно сниженной активностью ГП. Эффекты ФДТ были разнонаправленными: в 1-й и 2-й группах через месяц после лечения наблюдалось повышение активности СОД, достигшее отметки референтной зоны нормы; во 2-й, через год – снижение показателя уровня активности этого фермента, выходящее за предел нижней границы нормы. В ходе лечения у пациентов 1-й и 2-й групп отмечается дальнейшее снижение активности ГП (56,93±12,22 U/gHb и соответственно – 44,28±14,63 U/gHb, в контроле – 77,77±16,85 U/gHb, p<0,05). В 3-й группе – тенденция к нормализации уровней активности СОД и ГП, однако показатель активности ГП не достигал нормы.

Выводы. У пациентов с неоваскулярной формой ВМД наблюдается дисбаланс в системе внутриклеточного ферментного звена АОЗ в сторону

снижения активности ГП. В ходе проводимого лечения отмечено сохранение (3-я группа) и усугубление (1-я и 2-я группы) сформированного дисбаланса, выраженного в существенном снижении ГП. Всем пациентам до назначения и во время ФДТ необходимы корректирующие мероприятия, ориентированные на характер и выраженность дисбаланса в функционировании многоуровневой системы АОЗ.

Авторы глубоко признательны Правительству г. Москвы за оказанную финансовую поддержку работы в рамках городской научно-технической программы.

Ю.А. Белый¹, А.В. Терещенко¹, П.Л. Володин¹, М.А. Каплан²
Фотодинамическая терапия меланом хориоидеи с использованием транспупиллярного и транссклерального способа доставки лазерного излучения

¹Калужский филиал ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Росмедтехнологий»

²ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Цель исследования. Оценка клинической эффективности лечения меланом хориоидеи (МХ) труднодоступных локализаций методами транспупиллярной и транссклеральной фотодинамической терапии (ФДТ) с препаратом фотодитазин.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 3 пациента (3 глаза) в возрасте от 58 до 73 лет с МХ среднего и большого размера (высотой 3,6; 4,2 и 4,9 мм) пре- и экваториальной локализации. Все меланомы были слабопигментированы, гиперваскулярного типа (активный внутриопухольный кровоток по данным цветового доплеровского картирования (ЦДК)). Учитывая размеры опухолей, а также труднодоступную локализацию, лечение проводилось в 2 этапа: I включал в себя транспупиллярную ФДТ, II – транссклеральную ФДТ (с интервалом 2 нед). Во всех случаях, в ходе как 1-го, так и 2-го этапа, применялся препарат фотодитазин (ООО «БЕТА-ГРАНД») (Россия) регистрационное удостоверение № ЛС – 001246 от 10.02.2006, который вводился в/в капельно дробно в общей дозе 0,8 мг/кг веса. Лазерное облучение проводили полями диаметром 6 мм, с захватом здоровых тканей в пределах 1–1,5 мм от ангиографической границы опухоли, с плотностью энергии 50 Дж/см² на одно поле. Расчет световой дозы в ходе транссклеральной ФДТ производили с учетом пропускной способности склеры для излучения красного спектра видимого диапазона и возможной потери мощности лазерного излучения до 50 % для длины волны 660 нм.

Результаты. После 2-этапной ФДТ (транспупиллярное и транссклеральное облучение МХ), во всех 3 случаях к 6 мес наблюдался практически полный регресс опухолей с остаточной проминенцией (0,6; 0,8 и 1,1 мм), что подтверждалось клинически, ангиографически и методами ультразвукового триплексного сканирования. Через 6 мес от начала лечения во всех случаях отмечалось отсутствие внутриопухольного кровотока (по данным ЦДК). Соответственно локализации облученной меланомы определялся аваскулярный очаг, свидетельствующий о разрушении собственной сосудистой системы опухоли. В сроки наблюдения от 12 до 23 мес рецидивов МХ не наблюдалось.

Выводы. Получен первый клинический опыт лечения МХ «неудобных» локализаций методом ФДТ с препаратом фотодитазин, основанном на сочетании транспупиллярного и транссклерального способа доставки лазерного излучения. Предложенная методика расширяет возможности органосохранного лечения МХ и может рассматриваться методом выбора в случаях гиперваскулярных слабопигментированных опухолей экваториальной и преэкваториальной локализаций.

Ю.А. Белый¹, А.В. Терещенко¹, П.Л. Володин¹, М.А. Каплан², Р.А. Бродский², Л.Н. Бандурко²
Морфологическое изучение фотодинамического воздействия с препаратом фотодитазин на структуру меланомы сосудистой оболочки глаза человека

¹Калужский филиал ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Росмедтехнологий»

²ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Цель исследования. Морфологическое изучение фотодинамического воздействия с препаратом фотодитазин на структуру меланомы сосудистой оболочки глаза человека.

Материалы и методы. Исследование проводилось пациенту К. (58 лет) с меланомой хориоидеи большого размера Т₃№₀М_х (высота проминенции – 8,1 мм, диаметр основания – 17×20 мм), подлежащей энуклеации. По данным В-сканирования образования носило гиперэхогенный характер с четкими неровными контурами. На периферии в нижних отделах определялась вторичная экссудативная отслойка сетчатки. При исследовании в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) определялся гиперваскулярный тип строения опухоли с наличием интенсивного артериального и венозного кровотока, индекс резистентности значительно снижен (RI – 0,5–0,55). Вышеуказанные размеры новообразования не позволяли провести органосохранное лечение. За 5 сут до энуклеации произведена транспупиллярная фотодинамическая терапия (ФДТ) на лазерной установке «АЛЮД-01» «Алком® Медика»(С-Пб) (λ_{max}–662 нм) с использованием фотосенсибилизатора (ФС) фотодитазин (бис-N-метилглюкоаминовая соль хлорина е6) производства ООО «БЕТА-ГРАНД» (Россия) (регистрационное удостоверение № ЛС – 001246 от 10.02.2006). ФС вводился в/в капельно в дозе 0,8 мг/кг веса. Рассчитанную дозу препарата вводили дробно: за 2 ч (70 % дозы) и за 15 мин (30 % дозы) до ФДТ. Опухоль облучали последовательно, полями диаметром 6 мм с плотностью энергии 50 Дж/см² (на периферии опухоли) и 100 Дж/см² (на вершущке опухоли). Общее количество полей – 18.

Результаты. На 2-е сут после ФДТ определялось снижение эхогенности новообразования, неоднородность эхоструктуры, а также «обеднение» сосудистого рисунка опухоли при исследовании в режиме ЦДК. Патогистологическое исследование подтвердило диагноз: меланомы хориоидеи, смешанная (преимущественно эпителиоидноклеточная), с умеренным полиморфизмом ядер и клеток, инфильтрирующая внутренние слои склеры, а также выявило обширные очаги некроза в структуре МХ после ФДТ и часть сохранившихся клеток с явлениями лучевого патоморфоза. Установлено, что использованный режим ФДТ вызвал субтотальный (более 80 % объема опухоли) лучевой некроз паренхимы меланомы. В области сохранившихся участков (у основания) опухоли выявлены значительные гемодинамические нарушения, выражающиеся в расширении собственных сосудов МХ, краевом стоянии плазмы и эритроцитов, формировании эритроцитарных и эритроцитарно-лейкоцитарных тромбов, что наряду с признаками лучевого патоморфоза позволяет предположить, что некроз паренхимы опухоли мог в дальнейшем прогрессировать и охватить сохранившиеся фрагменты.

Выводы. Полученные данные могут являться морфологическим обоснованием для использования ФДТ с препаратом фотодитазин как самостоятельного метода органосохранного лечения хориоидальных меланом средних и больших размеров.

Ю.А. Белый¹, А.В. Терещенко¹, П.Л. Володин¹, М.Н. Ватолин¹, М.А. Каплан²

Интраоперационная эписклеральная фотодинамическая терапия на этапе хирургического удаления птеригиума

¹Калужский филиал ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Росмедтехнологий»

²ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Цель исследования. Разработать метод интраоперационной эписклеральной фотодинамической терапии с использованием производных хлорина е6 на этапе хирургического удаления птеригиума и оценить его эффективность в профилактике развития рецидива в послеоперационном периоде.

Материалы и методы. Сравнительная оценка лечения выполнена у 28 пациентов с первичным и рецидивирующим птеригиумом. Распределение по стадиям: 2-я – 9 пациентов, 3-я – 13, 4-я – 6. 14 пациентам было выполнено удаление птеригиума по Мак-Рейнольдсу с криообработкой зоны лимба (контрольная группа), 14 – комбинированная операция: хирургическое удаление птеригиума по Мак-Рейнольдсу с интраоперационной эписклеральной фотодинамической терапией с использованием фотосенсибилизатора хлоринового ряда (основная группа). Сроки наблюдения составили от 6 мес до 1 г. Для проведения ФДТ использовался гель-пенетратор светового излучения фотодитазин, содержащий фотосенсибилизатор (ФС) хлоринового ряда (бис-N-метилглюкоаминовой соли хлорина е6), разработанный ООО «Бета Гранд» и ООО «НЭП «Микрохирургия глаза» (регистрационное удостоверение № ФС 012a2006/4192-06 от 27.12.06). Облу-

чение проводили с помощью диодного лазера «Алод-01-Алком» (Алком-Медика, Санкт-Петербург) с длиной волны излучения 662 нм.

Методика операции. После отсепаровки тела птеригиума и очищения роговицы и склеры от остатков птеригоидальной ткани на перилимбальную зону наносили ФС с экспозицией на тканях 1,5–2,0 мин, затем гель полностью удаляли. Далее облучали перилимбальную зону лазерным излучением с плотностью энергии 25 Дж/см². Точность обработки поля и доставка строго определенной дозы лазерного излучения достигалась посредством использования разработанной в КФ ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза» специальной насадки на световод.

Результаты. Послеоперационный период в контрольной группе протекал без особенностей. До 14 сут сохранялась смешанная инъекция сосудов. Отек конъюнктивы был незначительный. Дефект роговицы эпителизовался на 5–7-е сут после операции. В послеоперационном периоде больные находились под динамическим наблюдением в течение 1 г. Рецидив птеригиума за время наблюдения развился в 12,5 % случаев (1 пациент) при первичном птеригиуме и в 50 % (3 пациента) при рецидивирующем птеригиуме. В основной группе послеоперационный период по данным биомикроскопии практически не имел отличий от течения послеоперационного периода в контрольной группе. Однако эпителизация дефекта роговицы в основной группе наступала в среднем на 1–2 сут быстрее, чем в контрольной. На момент снятия швов (6–7-е сут) состояние оперированных глаз в обеих группах было идентичным. Прооперированные пациенты находились под наблюдением также в течение 1 г. Рецидива заболевания за период наблюдения ни в одном случае отмечено не было.

Выводы. Предложенный метод снижает вероятность развития рецидива птеригиума, что позволяет использовать его как альтернативу более трудоемким и сложным методикам профилактики рецидива.

Ю.А. Белый¹, А.В. Терещенко¹, П.Л. Володин¹,
М.А. Каплан², Т.Н. Пупкова²

Фотодинамическая терапия с препаратом фотодитазин на этапе хирургического лечения васкуляризированных бельм роговицы

¹Калужский филиал ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Росмедтехнологий»

²ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Цель исследования. Оценка эффективности применения фотодинамической терапии (ФДТ) с препаратом фотодитазин на предварительном этапе перед кератопластикой у пациентов с васкуляризированными бельмами роговицы.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 12 пациентов (12 глаз) с субтотальными васкуляризированными бельмами роговицы, постожоговой (7 глаз) и поствоспалительной (5 глаз) этиологии. Исходная острота зрения варьировала от светоощущения с правильной светопроекцией до 0,05. ФДТ проводилась на лазерной офтальмологической установке «АЛОД-01» «Алком@Медика» (СПб) (длина волны – 662±2 нм) под контролем флюоресцентной диагностики в режиме реального времени. В качестве фотосенсибилизатора (ФС) использовался препарат фотодитазин (бис-N-метилглюкаминная соль хлорина еб) производства ООО «ВЕТА-ГРАНД» (Россия) (регистрационное удостоверение № ЛС – 001246 от 10.02.2006). ФС вводился в/в капельно в дозе 0,8 мг/кг веса. Лазерное облучение проводили в интервале 10–15 мин от начала введения ФС (по достижению максимального накопления ФС в сосудах роговицы, определяемого при флюоресцентной диагностике), последовательно, полями диаметром 3 мм и с плотностью энергии 100 Дж/см² в расчете на одно поле. Количество полей облучения варьировало от 3 до 8 в зависимости от площади неоваскуляризации.

Результаты. Во всех 12 случаях был достигнут положительный клинический эффект в виде стойкого регресса новообразованных сосудов роговицы, что позволило в сроки от 3 до 6 мес после ФДТ провести неосложненную оптико-реконструктивную операцию (сквозную кератопластику). В сроки наблюдения от 3 мес до 1 г после выполненной кератопластики ни в одном случае не было отмечено случаев неоваскуляризации роговичного трансплантата.

Выводы. Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором фотодитазин в качестве предварительного этапа перед кератопластикой пациентам с васкуляризированными бельмами роговицы обеспечивает более оптимальные условия для проведения операции, а также

позволяет значительно улучшить функциональные и анатомические результаты хирургического лечения.

Ю.А. Белый¹, А.В. Терещенко¹, П.Л. Володин¹, М.А. Каплан² Первый клинический опыт применения фотодинамической терапии в лечении метастатических карцином сосудистой оболочки глаза

¹Калужский филиал ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Росмедтехнологий»

²ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Цель исследования. Оценка возможности применения фотодинамической терапии (ФДТ) с препаратом фотодитазин в лечении метастатических поражений сосудистой оболочки глаза.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 3 пациента (3 глаза): 2 пациентки с хориоидальными метастазами рака молочной железы и 1 с метастазом рака легкого. Во всех случаях новообразование локализовалось в центральной области глазного дна в виде солитарного опухолевого узла высотой 1,7; 2,2 и 2,5 мм и максимальным диаметром основания: 6,3; 11,6 и 12,4 мм соответственно. Для ФДТ и флюоресцентной диагностики (ФД) использовался лазерный аппарат «АЛОД-01» «Алком@Медика» (С-Пб) (λ_{max} –662 нм). В качестве ФС применялся фотодитазин (бис-N-метилглюкаминная соль хлорина еб) производства ООО «ВЕТА-ГРАНД» (Россия) (регистрационное удостоверение № ЛС – 001246 от 10.02.2006) в дозе 0,8 мг/кг. Рассчитанную дозу препарата вводили в/в дробно: за 2 ч (70 % дозы ФС) и за 15 мин (30 % дозы) до транспуиллярной ФДТ. Лазерное облучение проводили последовательно полями с захватом здоровых тканей в пределах 1–1,5 мм от ангиографической границы опухоли, перекрытием соседних полей на 10–15 % площади с плотностью энергии 50 Дж/см² на одно поле, количеством полей от 6 до 12.

Результаты. Во всех случаях к 3 мес после ФДТ наблюдался полный регресс хориоидальных метастазов с образованием практически плоского хориоретинального рубцово-атрофического очага. По данным В-сканирования остаточная проминенция не выявлялась. На флюоресцентных ангиограммах соответственно зоне облучения определялась неоднородная умеренно-выраженная флюоресценция без тенденции к нарастанию интенсивности в ходе исследования, свидетельствующая о наличии фиброзных изменений. Отмечена положительная динамика зрительных функций, по-видимому, связанная с резорбцией турморассорбированного отека сетчатки в макулярной области. Так, острота зрения в 1 случае повысилась с 0,1 до 0,32, в 1 случае с 0,05 до 0,2 и в 1 осталась неизменной. (0,12). Отдаленные результаты прослежены в сроки от 12 до 28 мес, состояние стабильное.

Выводы. Получен 1-й клинический опыт применения ФДТ с препаратом фотодитазин в лечении метастазов рака молочной железы и рака легкого в сосудистую оболочку глаза. Полученные результаты позволяют расценивать ФДТ как перспективный метод органосохранного и функционально-сберегающего лечения данной патологии.

Ю.А. Белый¹, А.В. Терещенко¹, П.Л. Володин¹, М.А. Каплан², А.П. Бudyко³, Г.В. Пономарев⁴ Изучение фотодинамических эффектов на интактной сетчатке экспериментальных животных с препаратами хлоринового ряда

¹Калужский филиал ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад.

С.Н. Федорова Росздрава

²ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

³ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

⁴Институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН, Москва

Цель исследования. Сравнительная оценка фотодинамических эффектов фотосенсибилизаторов хлоринового ряда на интактной сетчатке экспериментальных животных.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования *in vivo* выполнялись на 32 кроликах (64 глаза) породы серая шиншилла весом 2,5–3 кг. В работе использовались фотосенсибилизаторы (ФС), созданные на основе хлорина еб и его производных: тринатриевая соль хлорина еб (фотолон), бис-N-метилглюкаминная соль хлорина еб (фотодитазин) и специально очищенный методом гельфильтрации на сефадексе G-25 хлорин еб, содержащий не менее 99 % основного вещества (так называемый чис-

тый хлорин еб). Содержание основного вещества (хлорина еб) определялось методом ВЭЖХ по специальной методике, разработанной в РОНЦ РАМН. Все экспериментальные животные были разделены на 4 группы соответственно применяемому препарату. В первых 3 опытных группах (на 8 глазах 8 кроликов в каждой группе) проводили ФДТ с кратными дозами лазерного облучения 25; 50; 75 и 100 Дж/см². Сеанс ФДТ выполнялся на одном глазу, парные глаза являлись контрольными. Доза ФС во всех случаях – 1 мг/кг. В 4-й (контрольной) группе животных (на 8 глазах 8 кроликов) проводили транспупиллярное низкоинтенсивное лазерное облучение с теми же параметрами, но без введения ФС. Фотодинамический эффект оценивали методами фоторегистрации, флюоресцентной ангиографии глазного дна (ФАГ) и оптической когерентной томографии сетчатки (ОКТ).

Результаты. После транспупиллярной ФДТ со всеми исследуемыми ФС на опытных глазах кроликов отмечали появление офтальмоскопических изменений, подтверждаемых данными ФАГ. На парных глазах животных, не подвергавшихся лазерному облучению, при офтальмоскопии и на ангиограммах признаков фотодинамического повреждения ни в одном случае выявлено не было. В 4-й, контрольной группе, животных патологических изменений на глазном дне также не наблюдалось. Фотодинамический эффект выражался в появлении эксудативных хориоретинальных фокусов, различных по площади и величине элевации в зависимости от дозы лазерного облучения. Указанные изменения выявлялись на 2-е сут после ФДТ и имели тенденцию к нарастанию в течение последующих 1–2 сут. Через 2 нед во всех случаях происходила полная резорбция отека сетчатки с формированием неравномерно пигментированных хориоретинальных очагов. Основные различия наблюдаемых эффектов при проведении ФДТ с хлорином еб и его производными заключались в пороговых параметрах фотоповреждающего воздействия сосудистой оболочки глаза экспериментальных животных. Наиболее эффективным ФС для ФДТ заднего отрезка глаза оказался «чистый» хлорин еб.

Выводы. Отмечена высокая фотодинамическая активность новых препаратов хлоринного ряда при ФДТ заднего отрезка глаза у экспериментальных животных. Для получения сопоставимого эффекта при ФДТ с производными хлорина еб требуется оптимизация параметров лазерного излучения.

Н.Н. Брысин, К.Г. Линьков, Т.А. Савельева, В.Б. Лощенов

Видеофлюоресцентное устройство для диагностики рака женской репродуктивной системы

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

Флюоресцентная диагностика один из наиболее современных методов диагностики патологий кожи и внутриполостных органов. В качестве источников света для возбуждения флюоресценции часто применяются лазерные источники. Однако применение лазеров для визуализации ограничено из-за появления спекловой картины на наблюдаемом объекте.

Разработана видеосистема для кольпоскопа, основанная на светодиодах, как дополнительное устройство к серийно выпускаемым кольпоскопам, что позволяет снизить стоимость готового устройства, а также дает возможность модернизировать кольпоскопы, которые уже эксплуатируются в клиниках.

Система предназначена для использования с фотосенсибилизаторами типа 5-ALA, аласенс и подобными. Мощные ультрафиолетовые светодиоды служили источником возбуждающего излучения. Система включает в себя флюоресцентный и цветной видеоканалы, а также оптический порт для подключения системы LESA-01-BIOSPEC для спектральных измерений. Система снабжена специальным программным обеспечением, позволяющим наблюдать, анализировать и сохранять изображения.

Исследования на экспериментальных животных подтвердили эффективность разработанной системы.

А.С. Брюховецкий, А.В. Комфорт

Фотодинамическая терапия с фотодитазинном в комплексном лечении пролежней у больных травматической болезнью спинного мозга

*Кафедра клеточной восстановительной медицины РГМУ, Москва
Клиника интервенционной неврологии и терапии «НейроВита»,
Москва*

Введение. Одни из наиболее частых и тяжелых осложнений, развивающихся при повреждении спинного мозга, – пролежни мягких

тканей. По данным отечественных и зарубежных авторов, частота возникновения пролежней в среднем составляет от 40 до 90 % больных с травмами позвоночника и спинного мозга, при этом риск возникновения генерализованных форм хирургической инфекции увеличивается в 4–5 раз, которые в 20 % случаев заканчиваются смертельным исходом. Выбор наиболее оптимальной тактики лечения зависит от общего состояния больного, локализации и оценки состояния пролежня. Основными показаниями к оперативному лечению являются пролежни IV степени, длительно не заживающие или часто рецидивирующие пролежни II и III степени, наличие остеомиелита подлежащей кости, хронических свищей с подлежащими полостями в мягких тканях. Консервативное лечение включает рациональную антибактериальную, дезинтоксикационную терапию, мероприятия по нормализации водно-электролитного и белкового баланса организма больного. Целью наружного лечения является санация пролежня от нежизнеспособных тканей, предотвращение вторичного инфицирования раны и формирование хорошо васкуляризованных грануляций по всей поверхности пролежня, включая подлежащие полости. В последнее время изучаются возможности локальной цитотрансфузии стволовых клеток в перифокальную область пролежня для увеличения регенераторного потенциала раневого процесса.

Цель исследования. Разработка методики ФДТ с фотодитазинном и оценка эффективности лечения пролежней у больных травматической болезнью спинного мозга.

Материалы и методы. В клинике проведено комплексное лечение пролежней с использованием ФДТ 5 пациентов, имеющих повреждение спинного мозга различной локализации, из них на шейном уровне – у 2, верхнегрудном – у 1, нижнегрудном – у 2. Локализация пролежней: в области крестца – у 3, большого вертела бедренной кости – у 2, затылочной области – у 1. Степень состояния пролежня: III степень – у 3, IV степень – у 2 пациентов. Преобладающей микрофлорой при посевах из пролежней были *Pseudomonas Aeruginosa*, *Proteus Mirabilis*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Staphylococcus Aureus*, *Enterobacter Agglomerans*. Фотодинамическая терапия пролежней проводилась пациентам после достижения регенераторно-воспалительной стадии течения процесса. В качестве фотосенсибилизатора использовали гель-пенетратор фотодитазин, который наносили тонким слоем на всю поверхность пролежня после предварительной его обработки водным раствором антисептика. Экспозиция составляла 2 ч. Затем облучали раневую поверхность лазером (длина волны 662 нм, плотность энергии 100 Дж/см²). Количество сеансов – 4 через день.

Результаты. У всех пациентов после завершения курса ФДТ при контрольных посевах раневого отделяемого пролежней отмечалось прекращение роста патогенной микрофлоры. С появлением активных грануляций в ране отмечалось начало краевой эпителизации пролежня. 2 пациентам проведена цитотрансфузия мобилизованных аутологических стволовых клеток в мягкие ткани по периметру области повреждения. Остальным проводилось консервативное лечение. Осложнений, связанных с проведением ФДТ, не отмечалось ни у одного из пациентов.

Выводы. ФДТ с фотодитазинном – эффективный и безопасный метод наружного лечения пролежней III и IV степени у больных травматической болезнью спинного мозга, дополняющий современные методы комплексного лечения этой категории больных. Наиболее значимы антимикробный и регенераторный эффекты ФДТ, что позволяет использовать ее в качестве подготовительного этапа для дальнейшего хирургического лечения или локальной цитотрансфузии стволовых клеток в область повреждения.

В.В. Волков¹, В.Б. Лощенов¹, С.Г. Кузьмин²

Оптоволоконная система и спектральный анализ при флюоресцентной диагностике и фотодинамической терапии опухолей мозга

¹ЦНИ ИОФ им. А.М. Прохорова РАН, Москва.

²ГУП «МНКЦ «Интермедбиофизхим», Москва.

Введение. В настоящее время в различных научных лабораториях мира уделяется большое внимание исследованию применения флюоресцентной диагностики (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ) при лечении первичных глимальных и вторичных, вызванных метастазированием, опухолей мозга. Основная задача для ФДТ в комбинации с традиционным хирургическим вмешательством видится в

увеличении количественного поражения раковых клеток в больших опухолях и малых локализациях.

Цель исследования. Создание методов и аппаратуры для ФД и ФДТ опухолей мозга.

Материалы и методы. Для более успешного проведения операций на головном мозге необходимо использование методов флюоресцентной диагностики *in situ*. В лабораторных, предклинических и клинических исследованиях мы использовали диагностическое устройство УФФ-630/675-01-Биоспек, позволяющее проводить флюоресцентный мониторинг благодаря встроенной видеокамере высокой чувствительности. Флюоресцентное изображение передается на экран видеомонитора, что позволяет устанавливать границы участков с повышенным содержанием протопорфирина IX (PPIX) при введении перорально препарата аласенс за 2 ч до операции. В некоторых случаях, например, при метастазировании меланомы, использовали лазерную электронно-спектральную установку ЛЭСА-01-Биоспек для локального определения степени продуцирования PPIX в открытых для доступа волоконно-оптического зонда местах. Для ФДТ использовали лазерную систему ЛФТ-630-01-Биоспек с максимальной выходной мощностью не менее 1,5 Вт. Катетеры изготавливали из стандартного полимерного волокна диаметром 0,5 мм длиной 40–60 см. На дистальных концах волокон создавали диффузные рассеиватели от 10 до 30 мм. ФДТ опухолей мозга с помощью разработанных ультратонких катетеров можно проводить как в процессе хирургического вмешательства, так и после него. В этом случае дистальный конец полимерного волокна с диффузным рассеивателем оставляют вблизи очага. Остальную часть волокна с оптическим разъемом выводят за пределы мозга через костную ткань, подшивая к коже, таким образом создавая условия для повторной ФДТ в течение 3 дней после операции. В последующем ультратонкое волокно можно легко удалить.

Результаты и выводы. Предварительные клинические исследования метода и аппаратуры проводились в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена. Получены обнадеживающие результаты и сделан вывод о целесообразности продолжения работ.

*В.В. Волков¹, В.Б. Лоценов¹, К.Г. Линьков¹,
Н.Н. Брысин¹, С.Г. Кузьмин²*

Лазерная опволоконная система для лечения болезней предстательной железы

¹ЦЕНИ ИОФ им. А.М. Прохорова РАН, Москва

²ГУП «МНКЦ «Интермедбиофизхим», Москва

Введение. При интерстициальной фотодинамической терапии (ИФДТ) предстательной железы необходимо как можно точнее знать дозы облучения, чтобы сохранить либо минимально затронуть мочевой пузырь, уретру и прямую кишку. Как известно, первоначальной парадигмой ФДТ было непосредственное селективное воздействие только на злокачественную опухоль. Применительно к простате задачи ИФДТ меняются: для устранения продуцирования РS-антигена необходимо воздействовать на злокачественный и нормальный эпителий железы, сохраняя при этом функции мочеоточника.

Материалы и методы. Для лечения болезней предстательной железы был разработан лазер с рабочей длиной волны 670 нм. Лазер имеет 7 выходных каналов под SMA 905 разъема, 6 рабочих и 1 измерительный. Общая мощность выходного излучения составляет около 2,8 Вт, примерно по 390 мВт на каждый канал. Для эффективного проведения ИФДТ предстательной железы мы использовали стандартное оборудование для проведения брахитерапии и кварцевые волокна диаметром 600 мкм с оголенным дистальным концом. В матрицу первоначально вводили иглы и затем волокна под контролем ультразвука. В качестве фотосенсибилизирующего препарата применяли фотосенс, вводимый внутривенно за 24 ч до сеанса ИФДТ.

Результаты. Для достижения эффективных доз облучения можно менять время и мощность лазерного излучения. При даже незначительном увеличении мощности (250–300 мВт на 1 см длины диффузора) уже может наблюдаться умеренная гипертермия, что в конечном итоге нежелательно. В первоначальных испытаниях основной целью было не перейти в стадию гипертермии, поэтому аппарировали 5 рабочих каналов мощностью не более 200 мВт каждый. Позиционно дистальные концы располагались послойно с 3-кратным изменением положения через 1 см. В последующих сеан-

сах меняли мощность излучения, количество рабочих каналов и время облучения при сохранении предельной дозы. Предварительные клинические исследования метода и аппаратуры проводились в Московском научно-исследовательском онкологическом институте. Получены обнадеживающие результаты и сделан вывод о целесообразности продолжения работ.

*М.Л. Гельфонд, Г.И. Гафтон, В.М. Гельфонд,
В.В. Егоренков, Н.В. Леоненкова,
В.Н. Клименко, О.В. Чайка*

Радикальная и паллиативная программа интраоперационной фотодинамической терапии в комбинированном лечении злокачественных новообразований

ГУН НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Росздрава технологий, Санкт-Петербург

Введение. Интраоперационная фотодинамическая терапия (ФДТ) является новым методом лечения злокачественных новообразований, возможности которого в полной мере не изучены. В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова интраоперационная ФДТ использовалась при лечении злокачественных рецидивирующих плевритов при первичном и вторичном поражении плевры во время видеоторакоскопии (ВТС), а также при хирургическом лечении рака пищевода и желудка.

Материалы и методы. ВТС при лечении химиорезистентных форм экссудативных плевритов использована у 96 больных. Причинами накопления жидкости в плевральной полости в 77 случаях были метастазы рака различных локализаций в плевру и у 19 больных – злокачественная мезотелиома плевры. 20 больным был выполнен тальковый, 42 – аргоноплазменный и в 34 случаях комбинированный – аргоноплазменный + ФДТ плевродез. При хирургическом лечении рака пищевода и желудка интраоперационная ФДТ проводилась 24 больным с целью циторедукции возможных опухолевых клеток в лимфоколлекторах, оставшихся после лимфодиссекции Д2 и стремлению к улучшению отдаленных результатов лечения. Фотосенсибилизатор фотодитазин вводился с началом вводного наркоза в обычной лечебной дозе 50 мг. ФДТ проводилась с помощью лазера Аткус-2 (ЗАО «Полупроводниковые приборы», Санкт-Петербург).

Результаты. У всех больных, подвергшихся плевродезу, отмечено прекращение накопления жидкости, улучшение функции внешнего дыхания, показатели газового состава крови, повышение индекса Карновского с 60 до 70 % в течение 6 мес. Полная клиническая ремиссия у этого неблагоприятного в прогностическом отношении контингента больных составила 11 мес (от 6 до 29 мес). Частичная клиническая ремиссия равнялась 5 мес (от 3 до 10 мес). Более 1 г после плевродеза прожили 43 (50 %) больных, 2 г – 11 (13 %) пациентов, остальные 31 (37%) умерли в течение 1 года (в основном 7–10 мес) после операции. У всех больных отмечалось полное купирование болевого синдрома и уменьшение опухолевой интоксикации. При сравнении различных методов плевродеза отмечено, что комбинированный метод на 25 % эффективнее, чем тальковый плевродез. При проведении ФДТ во время операций по поводу рака пищевода и желудка отмечено отсутствие послеоперационных осложнений. В 6 случаях из 9 прослеженных в течение года больных средняя длительность полной клинической ремиссии составила 11, 5 мес.

*К.В. Ермакова¹, Л.М. Борисова¹, М.П. Киселева¹,
З.С. Смирнова¹, И.Г. Меерович¹, Н.А. Оборотова¹,
Г.А. Меерович³, Е.А. Лукьянец², Г.Н. Ворожцов²*

Эффективность фотодинамической терапии с тиосенсом на глиоме С6

¹ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

²ФГУП «ГНЦ»НИОПИК», Москва

³ЦЕНИ ИОФ им. А.М. Прохорова РАН, Москва

Введение. Первичные злокачественные опухоли головного мозга составляют около 2–3 % всех новообразований человека. При этом в последние десятилетия уровень заболеваемости неуклонно растет. Медиана выживаемости больных глиомами высокой степени злокачественности составляет менее 12 мес после хирургического удаления опухоли, радио- и химиотерапии. В настоящее время флюоресцентный контроль резекции опухолей мозга позволяет добиться более полного удаления опухоли и увеличе-

ния безрецидивного периода, а интраоперационная фотодинамическая терапия (ФДТ) приводит к увеличению продолжительности жизни больных.

Цель исследования. Оценка эффективности ФДТ с использованием отечественного препарата тиосенс на глиоме С6 крыс.

Материалы и методы. Глиому С6 перевивали интракраниально крысам Wistar по 400×10^3 опухолевых клеток. Тиосенс (тетра-3-фенилтиофталоцианин гидроксиалюминия), являющийся гидрофобным фотосенсибилизатором, с поглощением в спектральном диапазоне 720 нм, вводили в дозе 3 мг/кг внутривенно в липосомальной дисперсии на 6-й день опыта за 24 ч до проведения ФДТ. Уровень накопления фотосенса в ткани мозга и опухоли крыс осуществляли спектрально-флюоресцентным методом. Лазерное облучение проводили при плотности мощности $100 \text{ мВт}/5\text{мм}^2$ в течение 20 мин ($120 \text{ Дж}/5\text{мм}^2$).

Результаты. Установлено, что тиосенс проходит через гематоэнцефалический барьер и селективно накапливается в ткани глиомы С6. Учитывая достаточный уровень накопления – 1,3 усл.ед. и селективность накопления – 9,3 тиосенса в глиоме С6 через 24 ч после введения препарата, сроком начала проведения фотодинамической терапии можно считать 6-й день после перевивки опухоли. Терапевтическая эффективность ФДТ с использованием тиосенса при лазерном облучении через трепанационное отверстие составляет 42 % увеличения продолжительности жизни (УПЖ) опытных крыс по сравнению с контрольными животными. Эффективность ФДТ с проведением декомпрессионной краниэктомии ($3 \times 4 \text{ мм}$) составляет 54 % УПЖ при той же дозе лазерного облучения.

Выводы. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют об эффективности ФДТ с использованием тиосенса при лечении глиом и дают основание для дальнейшего изучения этого фотосенсибилизатора при сочетанной терапии опухолей головного мозга.

В.Г. Жуков, С.А. Шевчик, Н.А. Калягина, В.Б. Лощенков
Исследование температурного распределения в глубоких слоях ткани при лазерной гипертермии в эксперименте
Институт общей физики РАН, Москва

Использование лазерного излучения для нагревания биологических тканей широко применяется в клинике при лечении гипертермией. Наряду с рядом достоинств световой способ разогрева биотканей имеет недостатки, связанные со сложностью оценки лазерной дозы, необходимой для достижения фиксированной температуры на некоторой глубине биообъекта. В основном это связано с локальной оптической неоднородностью ткани, что приводит к неравномерному поглощению света по облучаемому объему, а также сложному характеру распространения тепловых полей из-за присутствия в живой ткани кровеносных сосудов. Для каждой ткани эти факторы отличны и в большинстве случаев оценка их влияния на нагревание тканей не представляется возможной, ибо может привести к снижению ожидаемого терапевтического эффекта. В связи с этим нами экспериментально был исследован характер распределения температурного поля внутри живой ткани на глубине до нескольких миллиметров. Исследования проводились на ухе кролика, максимальная толщина которого составляла 4мм. С одной стороны, ухо облучалось лазером с длиной волны 810 нм и пятном диаметром 25 мм. Плотность световой мощности варьировалась в диапазоне $0,5\text{--}2,3 \text{ Вт}/\text{см}^2$. Максимальная температура разогрева тканей в области облучения составила $54 \text{ }^\circ\text{C}$. Запись динамики и распределения тепловых полей в облучаемых тканях производилась с помощью 2 ИК-камер, обеспечивающих регистрацию 2D термограмм в режиме реального времени в спектральном диапазоне 3–5 мкм. Камеры одновременно фиксировали термограммы как со стороны облучения, так и с обратной стороны уха животного.

На основании полученных с обеих сторон термограмм было восстановлено распределение теплового поля внутри облучаемых тканей. Было показано, что, несмотря на наличие густой сети кровеносных сосудов при указанных плотностях мощности, падение температуры вглубь ткани не так значительно, как ожидалось.

Работа проводилась при финансовой поддержке Правительства г. Москвы.

Е.В. Загайнова¹, М.В. Ширманова^{1,2}, М.А. Сироткина¹, И.В. Балалаева², М.С. Клешинин³, А.Г. Орлова^{1,3}, Л.А. Седакова⁴

Флюоресцентный имиджинг глубоко локализованных опухолей

*¹Нижегородская государственная медицинская академия Росздрава
²Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского*

³Институт прикладной физики Российской академии наук

⁴ГУ РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Метод диффузионной флюоресцентной томографии (ДФТ) основан на получении информации о флюоресцирующих объектах в биоткани на глубине до нескольких сантиметров с миллиметровым разрешением на основе обработки сигнала от прошедшего через ткань лазерного излучения. Метод перспективен в экспериментальной онкологии для прижизненного наблюдения опухолевого роста и оценки терапевтического эффекта новых противоопухолевых воздействий.

В качестве флюорофоров для глубинного имиджинга методом ДФТ апробированы фотосенсибилизаторы разной химической природы: фотосенс, аласенс и фотодитазин. Объектом исследования служили мыши линии СВА с привитым подкожно раком шейки матки и гибриды BDF1 с карциномой легкого Льюис. В ДФТ-установке (ИПФ РАН, Н. Новгород) сканирование объекта «на просвет» обеспечивается синхронным движением источника (лазер красного и ближнего ИК-диапазона) и детектора (ФЭУ). Для разделения спектров облучения и флюоресценции используется комбинация фильтров. ДФТ-изображение получали *in vivo* до введения препарата, через 0,5; 1; 2; 3; 24; 48; 72 ч.

Продемонстрирована возможность неинвазивного *in vivo* наблюдения распределения фотосенсибилизаторов в организме животного. Методом ДФТ показано накопление трех типов фотосенсибилизаторов в опухолях *in vivo*. Наибольшая интенсивность регистрируемого сигнала флюоресценции в опухоли отмечена в случае фотосенса. При этом наблюдался более высокий уровень флюоресценции в печени, кишечнике, селезенке по сравнению с другими препаратами. Контраст опухоли в случае фотодитазина и аласенса примерно одинаков. Отмечены различия в динамике накопления и задержки фотосенсибилизаторов в опухоли. Максимально контрастные изображения опухоли с аласенсом и фотодитазиним были получены через 3–4 ч, с фотосенсом – через 2–3 ч (в отдельных случаях через 24 ч) после введения. Результаты ДФТ-исследований соответствуют данным стандартного инвазивного метода спектрометрии.

Полученные результаты открывают перспективу применения фотосенсибилизаторов как опухолевых маркеров для наблюдения методом ДФТ опухолевого роста и регресса на фоне лечения, а также оценки флюоресцентных свойств новых фотосенсибилизаторов в доклинических испытаниях.

И.Г. Закурдяева, Г.Т. Кудрявцева, М.А. Каплан, В.Н. Капинус, О.В. Боргуль
Системная фотодинамическая терапия в комбинированном лечении диссеминированной меланомы кожи
ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Цель исследования. Оценить возможности системной внутривенной фотодинамической терапии (ФДТ) в комбинированном лечении больных с метастазами меланомы кожи.

Материалы и методы. Эффективность возможности системной внутривенной фотодинамической терапии была изучена у 24 больных с метастазами меланомы кожи, у 12 из них метастазы локализовались в регионарных лимфатических узлах и в легких, у 12 – только в лимфатических узлах без поражения паренхиматозных органов. Всем больным проводилась нео- и адьювантная химиотерапия (дакарбазин, мистофоран, темодал), дистанционная лучевая терапия, суммарная очаговая доза при метастазах в лимфатические узлы и лёгкие составила 40 Гр и 36 Гр соответственно. Системная ФДТ проводилась после лучевой терапии по следующей методике: в кубитальную вену капельно вводили препарат хлоринового ряда в дозе 1–2 мг/кг массы тела. Одновременно проводили внутривенное облучение крови в кубитальной вене противоположной руки на лазерном аппарате «Аткус-0,4» с длиной

волны 661 нм при следующих параметрах: $P=0,04-0,05$ Вт, $P_s=0,20-0,25$, $E=300-350$ Дж/см². Курс системной ФДТ состоял из 2-, 3-кратных введений при стойкой положительной динамике.

Результаты. После проведенного курса системной ФДТ отмечалась положительная динамика. Клинически поражённые лимфатические узлы уменьшались в размерах, при этом конгломераты разделялись на отдельные участки, при ультразвуковом исследовании структура лимфатических узлов становилась из гипохогенных более изохогенной. В дальнейшем планировалось оперативное вмешательство в зависимости от клинической ситуации. При метастатическом поражении лёгких у 10 из 12 больных наблюдалась стабилизация процесса в виде отсутствия новых очагов в течение 6–10 мес после лечения. Медиана времени до прогрессирования метастазами в лёгкие составила $6,0 \pm 2,1$ мес.

Выводы. Системная ФДТ может быть с эффектом применена в паллиативном лечении больных диссеминированной меланомой кожи, что способствует улучшению качества жизни больных. Данный метод представляет значительный интерес в комбинированном лечении больных с метастазами меланомы кожи и требует дальнейшего изучения и определения показаний к его проведению при сочетании лучевой терапии, химиотерапии и оперативного лечения.

*Н.А. Калягина¹, С.А. Шевчик¹, Г.А. Меерович¹,
К.Г. Линьков¹, С.Г. Кузьмин², М.В. Будзинская², В.Б. Лощенов¹*

Аппаратура для проведения фотодинамической терапии заболеваний органов зрения

¹ЦЕНИ ИОФ им. А.М. Прохорова РАН, Москва

²ГУП «МНКЦ «Интермедбиофизхим», Москва

Разработан комплекс аппаратуры для флюоресцентной диагностики (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ) заболеваний заднего отдела глаза. Комплекс разработан на базе щелевой лампы, дополнительно оснащенной лазерным адаптером, фокусирующим лазерное излучение на глазное дно в пятно диаметром 100–1000 мкм, а также видеоадаптером, включающим в себя цветную и высокочувствительную камеры, регистрирующие изображения глазного дна в привычном цветном и флюоресцентном свете соответственно. Одновременная регистрация изображений исследуемой поверхности осуществляется за счет уникальной системы фильтров, размещенной в каналах цветной и высокочувствительных камер видеоадаптера, а также в источнике белого света щелевой лампы. Изображения с камер поступают в персональный компьютер, где осуществляется фильтрация сигнала с высокочувствительной камеры с целью увеличения контрастности флюоресцентных изображений и одновременный вывод обоих изображений на экран персонального компьютера в режиме реального времени.

Комплекс аппаратуры тестировался на специально разработанном тест-образце, имитирующем сосудистую сеть глазного дна. Форма спектров флюоресценции тест-образца близка по форме к спектрам флюоресценции фотосенса. Пространственная разрешающая способность аппаратуры по каналу высокочувствительной камеры не хуже 100 мкм. Комплекс обеспечивает регистрацию фотосенса в довольно низких концентрациях, значения которых составляют 0,5 мг/л, обеспечивая таким образом регистрацию слабо флюоресцирующих объектов на глазном дне.

В.Н. Катинус, М.А. Каплан

Фотодинамическая терапия местнораспространенного рака кожи у пожилых и соматически ослабленных больных

ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Введение. Кожа легко доступна для осмотра, однако, несмотря на это, удельный вес запущенных форм злокачественных новообразований остается высоким, особенно у лиц пожилого и старческого возрастов. Хирургическое лечение или лучевая терапия часто в таких случаях проблематичны или невозможны из-за тяжелых сопутствующих заболеваний.

Цель исследования. Оценка лечебной эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) для лечения обширных и(или) множественных опухолей кожи у больных преклонного возраста или имеющих в анамнезе тяжелые соматические заболевания.

Материалы и методы. ФДТ была проведена 41 больному раком кожи в возрасте от 56 до 87 лет, средний возраст $75,3 \pm 1,4$, имеющих в анамнезе сердечно-сосудистые и другие заболевания. У 36 (87,8 %) пациентов был диагностирован базальноклеточный рак кожи, у 5 (12,2 %) – плоскоклеточный рак кожи, которые по распространенности соответствовали T₂. N₀M₀, из них T₂ – у 8 (19,5 %), T₃ – у 23 (56,1 %), T₄ – у 10 (24,4 %) человек, более того у 14 больных на момент обращения имелись обширные опухолевые образования от 5,0 до 15,0 см в диаметре, а у 7 пациентов опухолевый процесс носил множественный характер. Кроме того, 16 (39,0 %) пациентов были ранее лечены, т.е. имел место неполный регресс опухоли или ее рецидив. Для ФДТ использовались фотосенсибилизаторы хлоринового ряда в терапевтических дозах. К опухолям подводилась световая энергия в небольших дозах, т.е. от 50 до 150–200 Дж/см² в течение 1 сеанса облучения с нескольких полей, для того, чтобы уменьшить продолжительность процедуры и соответственно болевой синдром. При необходимости проводили 2 и более повторных сеансов ФДТ через 5–7 дней для полной элиминации опухолевой ткани.

Результаты. Полная регрессия опухолевых очагов была зарегистрирована у 22 из 41 больных (53,7 %), частичная регрессия – у 17 (41,5 %) пациентов, что позволило значительно уменьшить объем опухолевых масс, купировать болевой синдром и улучшить качество жизни; стабилизация в течение 3–6 мес – у 3 (7,3 %) пациентов с обширными образованиями более 12,0–15,0 см в диаметре. На сроках наблюдения от 6 мес до 4 лет у 5 (22,7 %) из 22 пациентов были диагностированы рецидивы заболевания небольших размеров, на которые были проведены ФДТ или лучевая терапия.

Выводы. Применение ФДТ для лечения местнораспространенных форм базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи возможно как по радикальной программе, так и с паллиативной целью. Малые световые дозы и повторные сеансы для поэтапного разрушения опухоли позволяют сделать эту процедуру переносимой без ущерба для общего состояния у пожилых и соматически ослабленных пациентов.

*М.А. Каплан, В.С. Медведев, В.В. Польшин, В.Н. Катинус,
А.Н. Шубина, И.С. Спиченкова*

Фотодинамическая терапия рака языка, слизистой оболочки полости рта и ротоглотки

ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Цель исследования. Разработать методику и оценить непосредственные результаты фотодинамической терапии (ФДТ) у больных раком языка, слизистой оболочки полости рта и ротоглотки.

Материалы и методы. ФДТ проведена 22 больным: у 8 пациентов был диагностирован рак языка, у 14 – рак слизистой оболочки полости рта в возрасте от 36 до 76 лет. У 21 больного опухоли были рецидивными или остаточными после комбинированного или комплексного лечения. В качестве фотосенсибилизаторов использовались отечественные препараты фотолон (0,9–2,0 мг/кг) и фотодитазин (0,6–1,3 мг/кг). ФДТ проводилась на лазерных терапевтических установках «Аткус-2» и «Ламеда» с выходной мощностью от 0,4 до 1,5 Вт. К экзофитным и эрозивным опухолевым образованиям подводилась световая энергия от 200 до 300 Дж/см² дистанционно с помощью световодов с микролинзами, а при наличии инфильтрации подлежащих тканей проводилось дополнительное контактное облучение с помощью специальных контактных линз в световой дозе 200–600 Дж/см². Количество сеансов ФДТ варьировало от 1 до 3 в зависимости от клинической ситуации. Для купирования болевого синдрома при ФДТ использовались наркотические и ненаркотические анальгетики, проводниковая и инфильтрационная анестезия, а при распространенных формах опухолевого процесса процедура выполнялась под общим наркозом. Непосредственные результаты оценивались через 2 мес после ФДТ.

Результаты. После ФДТ клинически и морфологически подтвержденная полная регрессия (ПР) опухоли была отмечена у 14 больных (63,6 %), частичная регрессия (ЧР) – у 3 больных (13,7 %), стабилизация – у 5 (22,7 %). Таким образом, объективный противоопухолевый эффект (ПР + ЧР) составил 77,3 %. Сроки наблюдения за больными составили от 2 до 29 мес. Через 6 мес после ФДТ местный рецидив заболевания диагностирован у 5 из 14 больных с полной регрессией. Пациентам с частичной регрессией и стабилизацией опухоли проводились повторные сеансы ФДТ, что позволило продлить им жизнь, стабилизировать процесс и улучшить качество жизни.

Выводы. Разработанная методика ФДТ может быть применена с хорошими функциональными и косметическими результатами у больных раком языка, слизистой оболочки полости рта и ротоглотки для лечения первичного очага, а также остаточных и рецидивных опухолей при невозможности расширенного хирургического вмешательства, лучевой и химиотерапии.

А.А. Красновский

О времени жизни и длине пробега синглетного кислорода в модельных системах и клетках

*Институт биохимии им. А.Н. Баха РАН, Москва
МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва*

Предполагают, что первичное деструктивное действие при фотодинамической терапии в большинстве случаев принадлежит синглетному кислороду, который образуется в результате переноса энергии на кислород от триплетных молекул красителей. Полагают, что длительность жизни синглетного кислорода в структурах живых клеток – не более 100 нс, а пробег молекулы синглетного кислорода в живых клетках мал, соизмерим с размером мембраны (10–100 Å). Таким образом, действие синглетного кислорода проявляется главным образом в месте его образования. Задача данного доклада состоит в критическом анализе экспериментальных данных, которые позволили сделать такой вывод. Сначала предполагается рассмотреть кинетические параметры синглетного кислорода в гомогенных растворах фотосенсибилизаторов в органических растворителях и воде, а также в гетерогенных водных системах, содержащих гидрофобные структуры, измеренные на фосфоресцентных установках с лазерным импульсным возбуждением. Из этих данных следует, что синглетный кислород преимущественно локализуется в гидрофобных структурах и в меньшей степени – в воде и гидрофильных компонентах. При этом он подвергается тушению биологически важными молекулами – белками, аминокислотами, нуклеотидами и антиоксидантами (каротиноидами, токоферолами, аскорбатом и др.). Простейший метод оценки времени жизни и длины пробега синглетного кислорода в живых клетках основан на применении уравнения Штерна-Фольмера и экспериментально измеренных констант скоростей тушения синглетного кислорода компонентами биологических систем. Этот метод первоначально предложили Матесон (1975), а затем в более определенной форме Моан (1979). Затем он был детально разработан в наших исследованиях (1986–1990) и несколько позже в работах Кановски (1990–1995). Именно результаты этого метода являются главным источником информации о времени жизни и длине пробега синглетного кислорода в клетках. Однако в основе этого метода лежит механистическое приближение, согласно которому клетка рассматривается как гомогенный раствор биомолекул. В последнее время описаны многочисленные попытки проверить вывод этой механистической модели на реальных системах. Для этой цели предложены различные подходы, главный из которых состоит в использовании красителей с известной внутриклеточной локализацией и последующим измерением либо фотосенсибилизированной фосфоресценции кислорода, либо окисления акцепторов синглетного кислорода. Основные результаты указывают на справедливость выводов, сделанных с помощью «механистической модели». Однако в последнее время эти выводы подвергаются сомнению на основе измерений с помощью фосфоресцентного микроскопа. Предполагается кратко обсудить обоснованность этих сомнений.

Е.Г. Кузьмина, М.А. Каплан, А.М. Шубина

Изучение действия системной фотодинамической терапии на иммунитет больных

ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Цель исследования. Выяснить влияние системной фотодинамической терапии (СФДТ) на иммунитет при лечении пациентов с онкологическими и соматическими заболеваниями.

Материалы и методы. Обследованы 17 пациентов с онкологическими заболеваниями: меланома (7), рак яичников (3), рак ЖКТ (4), рак легкого (1), липосаркома (1), рак молочной железы (1) и 1 пациент с острой пневмонией. СФДТ проводилась по следующей схеме: в кубитальную вену капельно вводили раствор фотосенсибилизатора хлоринового ряда

фотолон из расчета 1–1,5 мг/кг массы тела больного. Одновременно проводили лазерное облучение крови, вводя в локтевую вену противоположной руки насадку световода ВЛОК от аппаратов «Аткус 0,4», «Латус 0,4». Параметры облучения: длина волны лазерного излучения $\lambda=661$ нм, мощность $P=10-20$ мВт, энергия поглощенной дозы $E=200-300$ Дж/см³. В периферической крови определяли абсолютное число лейкоцитов, лимфоцитов. Изучали состояние Т-, В-, НК- и фагоцитирующих клеток. Всего взято 33 показателя иммунитета. Больных обследовали до начала лечения и после сеанса СФДТ.

Результаты. Исходно у всех больных имелись отклонения иммунитета от нормы, в среднем изменены 25,8 % от общего числа показателей. Изменения в Т-звене иммунитета зарегистрированы в 16–28 % случаев (повышение числа Т-хелперов, повышение активации Т-клеток при снижении их пролиферативных способностей). Отмечена хроническая активация гуморального иммунитета у 22 % больных (повышение уровня ИГГ в сыворотке крови) со снижением уровня ЦИК. Нарушения в фагоцитарном звене наблюдались у 33–61 % пациентов и проявлялись в лейкоцитозе, активации фагоцитоза и его незавершенности. Дисфункция НК-клеток составляла 17–56 %, в основном за счет снижения спонтанной цитотоксичности.

Положительное действие СФДТ проявилось в снижении повышенного процента и числа Т-хелперов, снижении активации Т-клеток, повышении их пролиферации, нормализации повышенного уровня ИГГ и сниженного уровня ЦИК. Однако наблюдалось также снижение функции НК-клеток и усиление функции фагоцитов.

Выводы. СФДТ реализует свои эффекты, воздействуя через механизмы иммунной системы. По-видимому, в ряде случаев необходимо применение иммунокорректирующих препаратов, восстанавливающих действие ослабленных звеньев.

К.В. Кулакова, Т.Г. Щербатюк, В.В. Чернов

Низкоинтенсивная лазерная терапия синим светом экспериментальных опухолей

*Нижегородский государственный университет
им. Н.И. Лобачевского*

Институт прикладной физики РАН, Нижний Новгород

Цель исследования. Определить влияние низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) с длиной волны 475 нм на экспериментальную опухоль лимфосаркомы Плисса белых нелинейных крыс.

Материалы и методы. Облучать область растущей опухоли начали на 2-й день после трансплантации клеток лимфосаркомы (ЛФС) и проводили 1 раз в день в течение 15 мин. Забор образцов опухолевой ткани для морфометрических исследований осуществлялся на 14-й день после трансплантации опухоли. Степень торможения роста опухоли вычисляли согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (Москва, 2000). Светооптическая микроскопия проводилась на гистологических препаратах опухоли, приготовленных после фиксации в 10% забуференном водном растворе нейтрального формалина. На парафинированных гистологических срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, проводили количественное изучение методом морфометрического анализа, основанного на принципах стереологии. К погибающим клеткам относили клетки с лизировавшимися ядрами, а также в состоянии кариорексиса. Противоопухолевый эффект по массе опухоли оценивали по окончании опыта после умерщвления всех животных под эфирным наркозом.

Результаты. При выбранном режиме воздействия НИЛИ с длиной волны 475 нм в экспериментальной группе животных с ЛФС наблюдается торможение роста опухоли на 18 % по сравнению с контролем. Гистологический анализ показал наличие полнокровия, отека, кровоизлияний, что является свидетельством спонтанной некротизации опухолевой ткани в процессе роста. Морфологическое исследование опухолевой ткани, подверженной действию НИЛИ, выявило значительные дистрофические изменения клеток опухоли: кариорексис (раскалывание конденсированного хроматина на фрагменты неправильной формы), реже – в виде кариопикноза (необратимая тотальная конденсация хроматина). Среднее количество клеток с кариорексисом равно $8,1 \pm 1,2$, в то время, как в интактной опухолевой ткани результаты подсчета клеток с кариорексисом статистически не значимы ($0,1 \pm 0,24$).

Выводы. Таким образом, в ходе исследования была показана возможность низкоинтенсивной лазерной терапии синим светом оказывать повреждающее действие на опухолевую ткань.

В.Н. Курлов¹, А.В. Рябова², И.А. Шкунова^{1,2}, В.Б. Лоценов²
**Сапфировый скальпель
 для одновременной резекции и диагностики
 состояния резецируемой ткани**

¹Институт физики твердого тела РАН, Москва

²Центр естественно-научных исследований, Институт общей физики РАН, Москва

Сапфир обладает высоким показателем преломления и широкой полосой оптического пропускания в УФ, видимой и ИК-областях спектра. Он также имеет высокую температуру плавления, хорошую теплопроводность, высокую твердость и стойкость к термическому удару. Уникальное сочетание оптических и механических свойств сапфира наряду с высокой химической инертностью и биосовместимостью делает его перспективным материалом для применения в медицине.

Высокая твердость сапфира позволяет получить режущую кромку скальпеля с радиусом закругления острия 25 нм (для сравнения радиус закругления острия металлического скальпеля составляет 500 нм), что существенно снижает травматичность при разрезе ткани. Оптические характеристики сапфира позволяют реализовать коагуляцию в процессе разрезания, когда лезвие работает как волновод с концентрацией излучения в области режущей кромки.

Возможность формирования капиллярных каналов в профилированных кристаллах сапфира позволяет получить скальпели с возможностью одновременной резекции и флюоресцентной диагностики состояния резецируемой ткани в окрестности режущего острия непосредственно в процессе хирургической операции. Формирование оптимальной геометрии режущей кромки позволяет управлять распределением рассеянного лазерного излучения и индуцированной им флюоресценции на границе и в приграничной области контакта сапфирового лезвия и биологической ткани, содержащей флюоресцирующие компоненты и отличающиеся по своему составу и свойствам.

Разработанные нами скальпели были испытаны в экспериментах, которые проводились на 2 мышцах с привитой внутримышечно опухолью (карцинома Эрлиха). За сутки до операции каждой мышце внутривенно была сделана инъекция гидроксиалюминия трисульфатофталацианина (фотосенс) с концентрацией 5 мг/кг.

Использовался полупроводниковый лазер с длиной волны 633 нм, работающий в постоянном режиме с мощностью 50 мВт. Спектры флюоресценции, полученные при резекции скальпелем опухоли у мыши, показали отношение максимума интенсивности флюоресценции, захваченной лезвием внутри опухоли, по отношению к значению максимума интенсивности флюоресценции при лезвии в здоровой мышце – не менее 3 (спектроскопическая система ЛЭСА-01-БИОСПЕК), что показывает перспективность дальнейших работ по созданию диагностического скальпеля.

*К.Г. Линьков, И.П. Башкатов, А.А. Стратонников,
 Н.Н. Брысин, В.Г. Жуков, Т.А. Савельева, В.А. Сердобов,
 В.В. Агафонов, А.В. Пожидяев, В.Б. Лоценов*

**Фотодинамическая терапия
 и флюоресцентная диагностика: оборудование,
 техническое и клиническое использование**

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

Разработка оборудования для фотодинамической терапии и флюоресцентной диагностики ведется в Лаборатории лазерной биоспектроскопии Института общей физики им. А.М. Прохорова РАН уже свыше 10 лет. В работе представлены последние разработки лаборатории в данной области, предназначенные как для клинического, так и для научного использования.

Хорошо зарекомендовавший себя диагностико-терапевтический комплекс, состоящий из установки лазерной электронно-спектральной для флюоресцентной диагностики и контроля фотодинамической терапии ЛЭСА-01-Биоспек, установки лазерной фотодинамической терапии ЛФТ-630/675-01-Биоспек, устройства светодиодного видеофлюоресцентного УФФ-630/675-01-Биоспек, был во многом усовершенствован и дополнен.

Система ЛЭСА-01-Биоспек, помимо лазерного источника 633 нм, 15 мВт, может комплектоваться источником с длиной волны 532 нм мощностью 10–20 мВт, что позволяет расширить область применений системы.

В конструкцию лазерной установки ЛФТ-630/675-01-Биоспек внесены изменения с учетом современной элементной базы. Установка получила новое название – ТераЛ-Биоспек. Существенно расширен диапазон возможных длин волн излучения установки, что позволяет использовать такие лазерные установки с любыми применяемыми в России фотосенсибилизаторами. В настоящее время возможна поставка установок с любой длиной волны из ряда 630; 635; 652; 660; 670; 675; 689; 692; 730; 780; 810; 830 нм.

В устройстве УФФ-630/675-01-Биоспек использована новая, более чувствительная видеокамера и новые светодиоды повышенной мощности. Такие светодиоды позволяют уменьшить время терапевтической процедуры.

В работе также представлены результаты применения разработанной аппаратуры в экспериментальных исследованиях.

Е.В. Лихачева, Ю.В. Алексеев,

А.В. Армицев, Е.М. Борисова

**Опыт применения препарата фотодитазин
 в сочетании с различными источниками
 излучения при амбулаторном лечении
 неопухолевых ЛОР-патологий**

ФГУ «ГНЦ Лазерной медицины Росздрава», Москва

В ФГУ «Государственном научном центре лазерной медицины Росздрава» впервые разработана методика применения фотодинамической терапии (ФДТ) в амбулаторной оториноларингологии при лечении неопухолевых заболеваний с использованием отечественных источников когерентного и некогерентного светового излучения (полупроводникового лазерного аппарата «Милон – Лахта», прибора ОУФК «Солнышко», светодиодного прибора «Мориофор») и 2-го поколения отечественного производства – производного тетрапирролов хлоринового ряда фотодитазина. Целью нашей работы является оптимизация шадящих методов амбулаторного лечения некоторых ЛОР – патологий с применением новейших достижений. В настоящее время появилась возможность использовать принципиально новый для неопухолевых заболеваний способ лечения – фотодинамическую терапию, имеющую качественно значимые результаты как самостоятельный метод терапии, так и в сочетании с традиционными способами как один из компонентов комплексной или комбинированной терапии. Одним из оснований применения ФДТ при неопухолевых заболеваниях являются данные об избирательном накоплении и длительной задержке фотосенсибилизаторов быстроразмножающимися клетками и тканями с высокой пролиферативной активностью, что делает возможным применение ФДТ при неонкологических заболеваниях в оториноларингологии.

Показаниями к применению ФДТ служили: хронические, рецидивирующие и затяжные риниты, комплексное лечение риносинуситов и хронических синуситов, хронические фарингиты, хронические тонзиллиты, различные формы отитов. Представлен опыт работы с использованием ФДТ с производными хлоринового ряда в поликлинике ГНЦ Лазерной медицины МЗ РФ в 2003–2007 гг. За это время произведено лечение 120 пациентам от 15 до 78 лет с вышеперечисленными патологиями. Отмечалась хорошая переносимость лечебных манипуляций, процедуры безболезненны, не требуют специальной подготовки. Трудоспособность не теряется, что очень важно экономически в условиях амбулаторного лечения. Наблюдение в катанезе от 3 мес до 3 лет показало хорошие и удовлетворительные результаты. В случаях рецидивов или недостаточного эффекта метода целесообразно применять комбинированное лазерное лечение – фотодинамическую терапию дополняют коагуляцией СО₂ или полупроводникового лазера для оптимизации результатов.

На основании проведенной работы можно сделать следующие выводы:

1. Фотодинамическая терапия является современным и эффективным методом лечения при ряде оториноларингологических заболеваний.

2. Применение ФДТ с некогерентным УФ – излучением широкого спектра на базе уже имеющихся в клиниках источников излучения определяет ее доступность и существенно снижает стоимость проводимых процедур.

3. В перспективе необходимо продолжать исследования в данной области для поиска наиболее эффективных лекарственных форм фо-

тосенсибилизаторов и источников излучения в спектре их действия, а также расширения показаний к их применению.

Метод ФДТ легко переносим пациентами и может использоваться при наличии сочетанных или сопутствующих патологий, особенно у пожилых пациентов. Применение ФДТ с некогерентными источником облучения также является перспективным методом лечения и открывает дополнительные возможности в амбулаторной ЛОР-практике, поэтому метод может со временем занять достойное место в диапазоне средств лечения многих массово распространенных ЛОР-заболеваний в амбулаторных условиях. Также применение фотодинамической терапии позволяет значительно сократить сроки лечения, сократить сроки нетрудоспособности при обострении и во множестве случаев заменить оперативное лечение.

В.Г. Лихванцева, М.М. Архипова, С.А. Назаров
Особенности индуцированной аласенсом флюоресценции пигментированных опухолей конъюнктивы и слезного мясца

Центральная клиническая больница РАН, Москва

Цель исследования. Изучить особенности индуцированной аласенсом флюоресценции пигментированных опухолей конъюнктивы и слезного мясца и раскрыть возможности верификации характера роста на их основе.

Материалы и методы. ФД проводили у 27 пациентов с различной патологией конъюнктивы глазного яблока, век и слезного мясца (на основе флюоресценции протопорфирина IX, индуцированного приемом аласенса, 5-АЛК, производство ФГУП ГНЦ НИОПИК). Всего было проанализировано 33 образования опухолевого и неопухолевого генеза. Водный раствор препарата давали *per os* в дозе 15 мг/кг. Спектроскопию проводили с помощью гелий-неонового лазера (λ_{exc} 632,8 нм) (ЛЭСА-01 «Биспек»). Интенсивность флюоресценции в патологическом очаге оценивали по индексу контрастности, представляющему собой соотношение показателя интенсивности флюоресценции протопорфирина IX в патологической зоне к аналогичному показателю в окружающей здоровой коже в динамике. Анализ спектров проводили с помощью компьютерной программы LESA-Soft '9' для MS Windows 1998-2000.

Результаты. В опухолях меланоцитарного ряда была выявлена закономерность между характером неопластического процесса и показателями флюоресценции. Переход от стационарного невосса к прогрессирующему сопровождался ростом флюоресценции от 19,0 до 60,0 усл ед с повышением индекса контрастности от 3,1 до 9,2; при этом аутофлюоресценция в центре опухоли была низкой (0,6 усл ед), по краю достигала 4,3 усл ед. В течение 1,5 ч ФД флюоресценция нарастала: на периферии очага она достигала пика к концу 90 мин и составляла 7,3 усл ед при индексе контрастности 5,6. В последние 30 мин процедуры отмечали снижение флюоресценции по краю новообразования с 7,3 до 3,3 усл. ед. Динамика флюоресценции краев опухоли «зеркально» отражала флюоресценцию нормальной конъюнктивы лимбо-роговичной зоны этого же глаза. Изначально разница в показателях в норме и патологии была незначительной: 0,7 усл ед и 0,9 усл ед, с преобладанием флюоресценции бульбарной конъюнктивы. Коэффициент контрастности флюоресценции над пигментным невусом ко 2 ч исследования составлял 0,25. Меланома слезного мясца отличалась падением флюоресценции на фоне приема аласенса до 0,75 с одновременным снижением индекса контрастности – до 0,2.

Выводы. ФД на основе аласенса может быть полезной в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей меланоцитарного ряда.

В.Г. Лихванцева, М.М. Архипова, С.А. Назаров
Флюоресцентная диагностика заболеваний конъюнктивы век и глазного яблока на основе аласенса

Центральная клиническая больница РАН, Москва

Цель исследования. Раскрыть возможности флюоресцентной диагностики (ФД) на основе аласенса при заболеваниях конъюнктивы век и глазного яблока.

Материалы и методы. ФД проводили у 27 пациентов с различной патологией конъюнктивы глазного яблока, век и слезного мясца (на основе флюоресценции протопорфирина IX, индуцированного

приемом аласенса, 5-АЛК, производство ФГУП ГНЦ НИОПИК). Всего было проанализировано 33 образования опухолевого и неопухолевого генеза. Водный раствор препарата давали *per os* в дозе 15 мг/кг за 2 часа до ФД. Спектроскопию проводили с помощью гелий-неонового лазера (λ_{exc} 632,8 нм) (ЛЭСА-01 «Биспек»). Интенсивность флюоресценции в патологическом очаге оценивали по индексу контрастности, представляющему собой соотношение показателя интенсивности флюоресценции протопорфирина IX в патологической зоне к аналогичному показателю в окружающей здоровой коже. Анализ спектров проводили с помощью компьютерной программы LESA-Soft '9' для MS Windows 1998-2000.

Результаты. Пингвекулы (дегенеративно-дистрофический процесс) характеризовались слабой флюоресценцией от 4,5 до 16 (Мср. =11,7 у.е.) и низким индексом контрастности – 0,8–1,1 (Мср. =1,0). Низкий уровень флюоресценции ПП IX (12 у. е) и низкий индекс контрастности – 1,3 имел келоид. Очаги воспаления в конъюнктиве характеризовались широким диапазоном показателей флюоресценции в пределах 4–30 усл ед (Мср.=16,6 усл ед) и не менее широким колебанием индекса 1,2–4,0 (Мср.=2,1). Неороговевающая папиллома конъюнктивы при низких абсолютных показателях флюоресценции 9,1–18 усл ед (Мср.=9,8 усл ед), индуцированной аласенсом, отличалась высоким индексом контрастности – 3,9. Лимфома сводов конъюнктивы верхнего века имела довольно высокий уровень флюоресценции – 26 у.е и умеренный индекс контрастности – 1,7.

Выводы. Таким образом, небольшое количество наблюдений, позволяет предположить о перспективности развития ФД как новой диагностической технологии при заболеваниях конъюнктивы. ФД на основе аласенса может быть пригодной в дифференциальной диагностике опухолевых, воспалительных и дегенеративно-дистрофических заболеваний конъюнктивы век и глазного яблока.

В.Г. Лихванцева, М.М. Архипова, С.А. Назаров
Способ дифференциальной диагностики заболеваний кожи век на основе спектрального анализа флюоресценции, индуцированной 5-АЛК

Центральная клиническая больница РАН, Москва

Цель исследования. Изучить возможности дифференциальной диагностики (ДД) заболеваний век на основе спектрального анализа флюоресценции кожи в патологическом очаге, индуцированной 5-АЛК.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 62 пациента с различной патологией кожи век (17 человек имели по 2 очага, всего проанализировано 79 образований). Из них: 24 образования были представлены меланоцитарными невусами, 14 – интрадермальными невусами, 13 – папилломами кожи, 12 – кератозом; 16 – базальноклеточным раком кожи (БКР). ДД проводили на основе спектрального анализа флюоресценции кожи в патологической области, индуцированной приемом 5-аминолевулиновой кислоты (аласенс, производство ФГУП ГНЦ НИОПИК). Водный раствор препарата в дозе 15 мг/кг давали *per os* за 2 часа до проведения ФД. Спектроскопию проводили с помощью гелий-неонового лазера (λ_{exc} 632,8 нм) (ЛЭСА-01 «Биспек»). Интенсивность флюоресценции в патологическом очаге оценивали по индексу контрастности, представляющему собой соотношение показателя интенсивности флюоресценции протопорфирина IX в патологической зоне к аналогичному показателю в окружающей здоровой коже. Анализ спектров проводили с помощью компьютерной программы LESA-Soft '9' для MS Windows 1998-2000.

Результаты. Выявлены общие закономерности флюоресценции, не зависящие от характера патологии: доказана прямая связь интенсивности свечения кожи в патологическом очаге с фоновой флюоресценцией окружающей нормальной кожи (большей фоновой флюоресценции соответствовал большая флюоресценция образования). При этом индекс контрастности оказался независимым показателем, отражающим истинный характер процесса в очаге. Индекс контрастности в доброкачественных эпителиальных опухолях не превышал 1,4, в зоне кератоза варьировал между 1,5 и 1,9, а в БКР – $\geq 2,0$ (Мср.=4,2). Флюоресценция кератопапиллом век колебалась в диапазоне 17–33 усл. ед. (Мср.=26,7 усл.ед.), при коэффициенте контрастности 1,3–1,5 (Мср.=1,4). Кожный рог отличался умеренно высокой интегральной суммарной флюоресценцией (Мср.=32 у.е.) и средним коэффициентом контрастности – 2,9. Флюоресценция се-

борейного кератога колебалась от 1,5 до 2,2 усл.ед., а индекс контрастности от 1,2 до 1,9 (Мср.=1,45).

Выводы. Индекс контрастности можно считать надежным диагностическим критерием в дифференциальной диагностике новообразований кожи век.

С.В. Маевский, А.С. Быков, В.В. Горохов, В.В. Рыбачков

Возможности фотодинамической терапии стенозирующего рака толстой кишки

ГОУ ВПО ЯГМА Росздрава, Ярославль

Введение. Характерной особенностью клинического течения рака толстой кишки (РТК) является высокая частота осложненных форм заболевания, среди которых ведущее место принадлежит обтурационной кишечной непроходимости (ОКН). Данное осложнение нередко возникает на фоне значительной местной распространенности опухоли. Операции этой группе больных проводятся в крайне неблагоприятных условиях, сопровождаются высокой летальностью и часто приводят к неудовлетворительным отдаленным результатам.

Задачи исследования. Изучить возможности фотодинамической терапии в качестве метода предоперационной эндоскопической реканализации у больных стенозирующим РТК, а также оценить противовоспалительный эффект интраоперационной адьювантной ФДТ.

Материалы и методы. Основу исследования составили 8 больных РТК от 52 до 83 лет с явлениями обтурации левого фланга толстой кишки опухолью, которым в качестве предоперационной подготовки (5 пациентов) или с паллиативной целью (3 больных) была выполнена однократная эндоскопическая фотодинамическая реканализация РТК. При этом использовалась внутривенная фотосенсибилизация хлорином еб (0,35 мг/кг, за 3 ч до облучения) или фталоцианином алюминия (0,5 мг/кг, за 12 ч до облучения). 2-волновое импульсное лазерное излучение доставлялось по 600 мкм оптоволокну с цилиндрическим или круглым диффузором через биопсийный канал фиброколоноскопа (лазерный модуль «ЛАМИ-2», Москва: $\lambda_1=665$ нм, $W_{S1}=300$ мВт/см², $E_{S1}=200-400$ Дж/см², $\lambda_2=1050$ нм, $W_2=500$ мВт). Адьювантная ФДТ во время радикальной операции включала лазерное облучение ложа опухоли и парааортальной зоны. При этом использовали аналогичную фотосенсибилизацию и спектр излучения. Дозировка его в непрерывном режиме составила 20–30 Дж/см² на 1 поле.

Результаты. Устранить кишечную непроходимость данным методом удалось во всех случаях. 5 больных в последующем были радикально оперированы с наложением первичных кишечных анастомозов. Эффект реканализации при паллиативном лечении длился 4–5 мес, затем требовалась повторная манипуляция. Летальности и осложнений в послеоперационном периоде не наблюдалось. Все больные в настоящее время живы, находятся под наблюдением. Углубленные исследования плазмы крови показали, что ФДТ при РТК ведет к достоверному уменьшению концентрации VEGF на фоне умеренного повышения IL-8 и IL-10. Снижение КЭА зависит в основном от степени радикальности выполненной операции и наиболее выражено при ОКН. Изменения уровней ФНО- α и IL-6 существенно не отличаются от контрольной (неонкологической) группы больных.

Выводы. ФДТ – весьма перспективный метод в комплексном лечении РТК.

С.В. Маевский, В.В. Рыбачков

Фотодинамическая терапия рака поджелудочной железы

ГОУ ВПО ЯГМА Росздрава, Ярославль

Введение. Лечение рака поджелудочной железы до настоящего времени остается актуальной и нерешенной проблемой. Неутешительные данные мировой и отечественной статистики свидетельствуют об отсутствии какого-либо значимого «прорыва» в данной области, несмотря на значительные успехи онкологии в целом за последние годы. В связи с этим представляется целесообразным поиск новых, «альтернативных» способов лечения данного контингента больных – как самостоятельных, так и адьювантных. К подобным методам можно отнести фотодинамическую терапию (ФДТ).

Задачи исследования. Оценить технические аспекты, а также клиническую эффективность и возможные неблагоприятные последствия фотодинамического воздействия на злокачественную опухоль поджелудочной железы.

Материалы и методы. Использовалась методика внутритканевой ФДТ головки поджелудочной железы во время паллиативной операции (билиодигестивный анастомоз, опухоль нерезектабельна). С этой целью выполняли пункции опухоли в 5 точках, которые располагались в шахматном порядке на расстоянии 1,5–2,0 см друг от друга. Использовалась стандартная внутривенная игла для гемотрансфузий. Глубина вкола иглы составляла 1,0–2,0 см (в зависимости от данных дооперационного обследования – УЗИ и КТ). После пункции в просвет иглы заводился 400-мкм световод, с дистального отдела которого на протяжении 3–5 мм была механически удалена светоизоляция (с целью эффекта рассеивания). В дальнейшем иглу перемещали проксимально и осуществляли лазерное облучение. Возникающие из мест вколов кровотечения останавливали плотным прижатием марлевой салфетки в течение 3–5 мин. Фотосенсибилизацию осуществляли путем внутривенного введения фталоцианина алюминия (фотосенс, ФГУП «НИОПИК», Москва) в количестве 0,5 мг/кг за сут до операции. Использовали лазерный модуль ЛАМИ-2 (НПО «Опттехника», Москва). Параметры лазерного излучения: непрерывное, $\lambda=665$ нм, $W=200$ мВт, $E=50$ Дж на одну зону.

Результаты. Осложнений после проведения данной манипуляции нами не отмечено. Послеоперационный период протекал гладко, явлений панкреатита не было. При УЗИ-мониторинге на 7-е сут после ФДТ диаметр опухоли уменьшился более, чем на 40 %. Больная прожила после операции 7 мес, смерть наступила от прогрессирования опухоли.

Выводы. ФДТ при раке поджелудочной железы технически возможна во время операции, фатальных осложнений при этом не наблюдается. Для оценки эффективности и целесообразности метода, а также уточнения режимов его проведения необходимы дальнейшие исследования в данном направлении.

И.Г. Меерович¹, Г.А. Меерович², Е.А. Лукьянец³, В.М. Негримовский³, С.В. Барканова³, А.А. Стратоников², Л.М. Борисова¹, М.П. Киселева¹, З.С. Смирнова¹, А.А. Зорин¹, Л.В. Умнова³, В.Б. Лоценков², Н.А. Оборотова¹, Г.Н. Ворожцов³, А.Ю. Барышников¹

Новый эффективный фотосенсибилизатор ближнего инфракрасного диапазона на основе мицеллярной дисперсии окта-4,5-децилтио-окта-3,6-хлорфталоцианина цинка

¹ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

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

³ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Москва

Введение. Фотосенсибилизаторы (ФС) ближнего инфракрасного диапазона (700–850 нм) считаются наиболее перспективными для фотодинамической терапии (ФДТ) опухолей большого объема. Данная работа посвящена изучению нового наноструктурного фотосенсибилизатора на основе окта-4,5-децилтио-окта-3,6-хлорфталоцианина цинка, характеристический максимум поглощения Q_y которого расположен в области 730 нм.

Материалы и методы. Для солубилизации и внутривенного введения фотосенсибилизатора была получена его мицеллярная форма на основе 4% (масс.) водного раствора неионогенного полимерного ПАВ проксанола-268. Наноструктурные свойства полученных мицеллярных дисперсий изучались методом лазерно-корреляционной спектроскопии с использованием прибора ЛКА-3. Оптимизация содержания и соотношения компонентов в составе дисперсий позволила достичь высокой стабильности мицеллярных дисперсий при хранении. Исследования *in vivo* проводились с использованием мышей F1 с опухолью Эрлиха (ELD), внутримышечно перевитой за 4–5 дней до введения препарата. Уровень и селективность накопления фотосенсибилизатора в опухоли и нормальной ткани изучались по спектрам поглощения, полученным методом спектроскопии диффузного отражения с использованием спектроанализатора ЛЭСА-01-Биоспек. Облучение при ФДТ осуществлялось лазером ЛФД-675/730-Биоспек на длине волны 732 нм.

Результаты. Максимум поглощения фотосенсибилизатора в биологической ткани наблюдался в области 728 нм. Биораспределение фотосенсибилизатора изучалось при введении в дозах 1–4 мг/кг. Было показано, что фотосенсибилизатор селективно накапливается в опухоли; индекс селективности достигает значений 5–8 через 4–5 часов, и значений 8–18 – через сут после внутривенного введения. Максимальное накопление фотосенсибилизатора наблюдается в интервале 5–24 ч после введения. Фо-

тосенсибилизатор быстро выводится из нормальной ткани, его уровень в коже снижается до предела обнаружения за 6–7 дней после введения. Фотодинамическая эффективность изучалась при дозах фотосенсибилизатора 0,7–2,1 мг/кг и облучении с плотностями мощности 100–300 мВт/см² в течение 20 мин, при этом было достигнуто торможение роста опухоли свыше 75 %.

Ир.Г. Меерович¹, Л.Р. Арсланбаева¹, И.В. Турчин²,
А.М. Сергеев², А.П. Савицкий¹

Мониторинг опухолей экспериментальных животных, трансфицированных цветными белками, с использованием флуоресцентной диффузионной томографии

¹Институт биохимии им. А.Н. Баха РАН, Москва

²Институт прикладной физики РАН, Москва

Использование флуоресцирующих белков в качестве прижизненных маркеров позволяет вести непрерывный визуальный мониторинг процессов, происходящих в живых интактных организмах на молекулярном и клеточном уровнях. Применение флуоресцирующих белков со спектром излучения в красно-оранжевой области позволяет увеличивать глубину визуализации сигнала в связи с минимизацией фонового сигнала и светорассеяния. Высокая интенсивность флуоресценции позволяет визуализировать молекулярные процессы в живых организмах без инвазивного вмешательства.

Суспензия клеток Mel-Kog, экспрессирующих флуоресцирующий белок Turbo-RFP (Mel-Kog-Turbo-RFP), вводилась подкожно мышам линии Nu/Nu (самки, возраст 8–12 нед), количество вводимых флуоресцирующих клеток варьировалось от 400 тысяч до 8,5 млн. Контролировались следующие параметры: объем опухолевых узлов (вычислялся по формуле: $V = \pi abc/6$, где a, b, c – размеры опухоли); флуоресценция в месте введения клеток и в опухолевых узлах при помощи спектрофлуориметра; томографические изображения.

Установлено, что критическая концентрация клеток для образования опухолей составляет 2 млн. клеток; при меньшем их количестве образования опухоли не наблюдалось. Флуоресценция клеток в области введения, а также в опухолевом очаге регистрируется в течение всего времени развития опухоли, измерения проводились с помощью флуоресцентной установки «Спектр-Кластер» и диффузионного флуоресцентного томографа ДФТ-3 (ИПФ РАН). Изучение препаратов срезов опухоли при помощи флуоресцентного микроскопа показало, что большинство клеток срезов флуоресцирует. Полученные результаты свидетельствуют о том, что клетки, экспрессирующие красный флуоресцирующий белок, *in vivo* сохраняют способность как образовывать опухоль, так и в течение длительного времени экспрессировать красный флуоресцирующий белок в количестве, достаточном для регистрации флуоресценции. При помощи диффузионного флуоресцентного томографа можно проследить динамику развития опухоли.

Работа частично финансировалась в рамках госконтракта № 02.522.11.2002 от 27.04.07.

А.А. Михайловская, М.А. Каплан, Н.В. Бурмистрова

Фотодинамическая терапия и электрохимический лизис Саркомы М-1

ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Цель исследования. Разработка метода сочетанной фотодинамической терапии и электрохимического лизиса на экспериментальной модели опухоли – Саркоме М-1.

Материалы и методы. Исследования проведены на 250 самках беспородных крыс с перевитой подкожно в область бедра Саркомой М-1. Эксперимент проводили в 2 этапа: оценка ЭХЛ и эффективность сочетания ФДТ и ЭХЛ. ЭХЛ проводили на аппарате «Зоринг». Определяли оптимальные параметры воздействия, чтобы потом использовать их при сочетании методов. ФДТ осуществляли на лазерном аппарате «Аткус-2». Перед исследованием измеряли накопление фотосенсибилизатора в опухолевой и здоровой тканях на диагностическом спектрометрическом комплексе «Les-a-b». В качестве фотосенсибилизатора использовали фотолон, который вводили в дозе 2,5 мг/кг. В качестве контроля использовались интактные крысы и пролеченные ФДТ. У пролеченных животных брали ткани в месте воздействия для приготовления морфологических срезов.

Результаты. При оценке полученных результатов выявили, что с увеличением силы тока и времени экспозиции растет процент полной регрессии опухоли: от 0 % при 10 мА 10 мин до 100 % при 30 мА 15 мин. Исследование морфологических срезов показало также, что распространенность некротических повреждений растет с увеличением силы тока и времени воздействия ЭХЛ, причем изменения в зоне катода были интенсивнее и обширнее, чем в зоне анода. При максимальных значениях силы тока повреждались и здоровые ткани, вплоть до глубоких мышечных слоев, что тормозило заживление. Оптимальные результаты были получены при параметрах ЭХЛ 20 мА 10 мин. При сочетанном воздействии ФДТ и ЭХЛ установлено, что введение фотосенсибилизатора, проведение через 1 ч ЭХЛ и последующее облучение опухоли – наиболее эффективная схема. При этом наблюдалась 100% регрессия. Морфологические исследования подтвердили отсутствие сохранившихся опухолевых клеток в тканях бедра животных в течение 21 сут после воздействия.

Выводы. Оптимальной схемой лечения при сочетании методов является: предварительное введение фотосенсибилизатора, через 1 ч проведение ЭХЛ и последующая ФДТ. Данные условия приводят к полной регрессии опухоли в 100 % случаев. Минимальные параметры ЭХЛ, не приводящие к необратимым морфологическим изменениям здоровых тканей, – 20 мА и 10 мин.

А.Г. Орлова^{1,2}, Е.В. Загайнова², О.С. Стрельцова³,
К.Э. Юнусова²

Исследование эффективности совместного применения ОКТ и флуоресцентной цистоскопии для диагностики рака мочевого пузыря

¹Институт прикладной физики РАН

²Нижегородская Государственная медицинская академия

³Клиническая областная больница им. Н.А. Семашко

Введение. Традиционные методы диагностики рака мочевого пузыря – цистоскопическое исследование и биопсия. Эффективность цистоскопии в белом свете достаточно высока при диагностике объемных опухолей, ограничения в ее использовании возникают при выявлении плоских зон, как рак *in situ* (CIS) и дисплазия уротелия. Флуоресцентная цистоскопия позволяет выделить участки малигнизации на фоне здоровой слизистой и повышает чувствительность эндоскопической диагностики рака, однако специфичность ее остается низкой. Более высокая специфичность может быть достигнута при дополнительном использовании метода оптической когерентной томографии (ОКТ).

Цель исследования. Оценка эффективности совместного применения флуоресцентного исследования и ОКТ для эндоскопической диагностики рака мочевого пузыря.

Материалы и методы. В исследование были включены 26 пациентов, изучено 107 флуоресцирующих зон. Раствор 5-ALA вводили внутривезикулярно. Цистоскопию осуществляли с помощью флуоресцентного цистоскопа Карл Шторц. ОКТ-исследование проводилось на оборудованной эндоскопическим зондом установке, созданной в ИПФ РАН. Данные, полученные методами ОКТ и флуоресцентной диагностики сопоставлялись с гистологическими заключениями.

Результаты. По результатам проведенного анализа чувствительность эндоскопии в диагностике рака мочевого пузыря при комбинированном применении флуоресцентной цистоскопии и ОКТ составила 86 %, специфичность – 79 %. Предсказательная ценность положительного теста увеличилась до 43 %. Такая постановка исследования дает возможность существенно повысить диагностическую точность процедуры и избежать ошибочной биопсии или резекции зон с ложной флуоресценцией.

А.А. Панкратов¹, Ю.Б. Венедиктова¹, Н.Б. Морозова¹,
Р.И. Якубовская¹, В.И. Чиссов¹,
А.В. Бутенин², Г.Н. Ворожцов²

Противоопухолевая эффективность ФДТ с препаратом фотосенс в «низкоинтенсивном» режиме облучения

¹ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», Москва

²ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Москва

В настоящее время метод фотодинамической терапии успешно применяется для лечения ряда форм злокачественных новообразова-

ний. Нами на протяжении ряда лет проводятся исследования по разработке методов, направленных на повышение его терапевтической эффективности. Являясь мультипараметрическим методом лечения, эффективность ФДТ зависит от ряда факторов: дозы фотосенсибилизатора, временного интервала между его введением и облучением, параметров облучения (плотности мощности лазерного излучения и световой дозы за сеанс ФДТ), а также степени оксигенации ткани опухоли.

Цель настоящего исследования – оценка противоопухолевой эффективности и степени оксигенации опухолевой ткани в процессе «низкоинтенсивной» ФДТ с препаратом фотосенс (Фс).

При изучении влияния «высоко-» и «низкоинтенсивной» (стандартной) ФДТ с препаратом фотосенс на фотодинамический расход кислорода в опухолевой ткани саркомы мыши S-37 (S-37) установлено, что «низкоинтенсивное» (12–25 мВт/см²) излучение являлось менее агрессивным, а расход кислорода при таком воздействии более рациональным. На основании полученных данных мы предположили, что терапевтическая эффективность ФДТ в «низкоинтенсивном» режиме облучения должна быть выше, чем при использовании стандартного «высокоинтенсивного» облучения.

Эффективность и токсичность ФДТ с Фс у мышей с S-37 зависели от плотности мощности излучения – при снижении плотности мощности лазерного излучения со 100 мВт/см² до 12 мВт/см² (плотности энергии – 90 Дж/см²) наблюдали увеличение как эффективности лечения, так и токсичности. Максимальный токсический и терапевтический токсический эффекты были отмечены при следующем «низкоинтенсивном» режиме ФДТ: Фс (5 мг/кг), 24 ч, облучение (плотность мощности – 12 мВт/см²; плотность энергии – 90 Дж/см²). Полная резорбция опухолевого узла наблюдалась у 34 % животных; гибель животных от фототоксического шока составила 66 %. При снижении дозы Фс до 1,25 мг/кг и световой дозы до 45 Дж/см² наблюдали снижение токсичности лечения с сохранением высокой терапевтической эффективности метода. Так, ФДТ с Фс в режиме: Фс (1,25 мг/кг), 24 ч, ФДТ (12 мВт/см²; 45 Дж/см²) приводила к стойкому (более 17 дней после лечения) ТРО на 84 % – 74 %. При использовании оптимального «высокоинтенсивного» режима ФДТ (фотосенс – 5 мг/кг; плотность мощности – 100 мВт/см²; плотность энергии – 90 или 45 Дж/см²) ТРО не превысило 65 % – 54 %.

Таким образом, «низкоинтенсивный» режим ФДТ позволяет значительно снизить дозу фотосенсибилизатора и повысить терапевтическую эффективность метода.

В.Ю. Петровский, В.А. Титова, Е.Ф. Странадко
**Фотодинамическая терапия
в многокомпонентных программах
лечения злокачественных новообразований**
ФГУ РНЦПР Росмедтехнологий

Цель исследования. Изучение эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) с дистанционной гамма-терапией и/или неoadъювантной химиотерапией у больных злокачественными опухолями различных локализаций в рамках принципов органосохраняющего лечения.

Материалы и методы. Специальное лечение проведено 45 больными опухолями различных локализаций. Преобладал рак слизистой оболочки языка (14 больных), нижней губы (8 больных), наружных и внутренних половых органов (11 больных). Возраст варьировал от 35 до 87 лет, из них было 23 женщины и 22 мужчин. Рецидивные опухоли установлены у 13 больных. Неoadъювантная полихимиотерапия проведена 7 больным с местнораспространенными формами опухоли. В качестве фотосенсибилизатора применяли фоскан. Источником света являлся полупроводниковый лазер с длиной волны 652 нм с выходной мощностью 1 Вт. Опухоли облучали через 48–96 ч после введения фотосенсибилизатора. Плотность световой энергии использовалась в диапазоне от 50 до 100 Дж/см². Для профилактики регионарного метастазирования 15 больным проводили дистанционную гамма-терапию на зоны регионарного лимфооттока. Облучение проводили в режиме многопольного облучения и среднего фракционирования с очаговой дозой 3 Гр за сеанс 5 фракций в нед. Суммарная очаговая доза составила 33–38 Гр.

Результаты. После полихимиотерапии частичная регрессия опухоли достигнута у всех больных. ФДТ больные переносили удовлетворительно. Лучевые реакции после ДГТ носили невыраженный

характер и соответствовали I степени у 8 больных и II степени – у 7. Результаты лечения оценивали по критериям ВОЗ через 4–6 нед после окончания лечения. Полная регрессия достигнута у 35 пациентов, частичная – у 6, стабилизация процесса – у 4.

Выводы. ФДТ в сочетании с дистанционной лучевой терапией и полихимиотерапией в многокомпонентных программах лечения больных первичными опухолями и рецидивами злокачественных новообразований с сопутствующей соматической патологией эффективно и может быть рекомендовано при отказе пациентов от операции или отсутствии условий для радикальной лучевой терапии в рамках органосохраняющего лечения.

*А.Д. Плютинская, Т.А. Кармакова, Н.Б. Морозова,
Р.И. Якубовская*

**Скрининг красителей
для фотодинамической терапии в системе *in vitro***

Московский научно-исследовательский институт им. П.А. Герцена

В настоящее время фотодинамическая терапия (ФДТ) успешно применяется во всем мире при лечении рака различной локализации. Ведется направленный поиск новых фотосенсибилизаторов различных классов, но отсутствие четкой схемы проведения исследований в системе скрининга *in vitro* значительно затрудняет как поиск, так и интерпретацию результатов.

Целью данного исследования являлась разработка системы скрининга *in vitro*, позволяющая оценить и отобрать наиболее активные фотосенсибилизаторы с учетом их максимальной активности при адекватных условиях оценки. В работе было использовано более 100 производных пиррофторбида и хлорина *rb* с различными боковыми заместителями, синтезированные в ГАТХТ им.М.В.Ломоносова, а также фталоцианины с различными координационными атомами (безметаллы, цинка, алюминия, магния) и боковыми заместителями различной природы, синтезированные в «ФГУП «ГНЦ«НИОПИК».

В результате проведенных исследований нами разработана система изучения эффективности фотосенсибилизаторов, включающая оценку физико-химических свойств красителей в бесклеточной среде, тестирование фотоактивности и темновой токсичности соединений на нескольких клеточных линиях с различной чувствительностью к воздействию при различных посевных концентрациях. Оценку эффективности проводили в двух вариантах постановки опыта: как в присутствии красителя в среде во время облучения, так и с удалением его непосредственно перед облучением, что позволяет косвенно судить о накоплении фотосенсибилизатора внутри клетки. В экспериментах варьировали концентрацию фотосенсибилизатора, время инкубации до облучения и световую дозу. Оптимальным критерием оценки фототоксического эффекта *in vitro* были выбраны величины ИК₅₀ и ИК₉₀ – концентрации фотосенсибилизатора, при которых наблюдаются 50 % и 90 % соответственно гибели клеток.

Исследования показали, что активность производных пиррофторбида, оцененная по ИК₅₀, варьировала от 0,02 до 0,1 мкМ, хлорина *rb* – от 0,1 до 0,38 мкМ, фталоцианинов – от 0,2 до 1,9 мкМ. Для исследований *in vivo* на основании данных по фотобиологическим, физико-химическим свойствам и технологичности производства были отобраны наиболее перспективные производные хлорина *rb*, а также фталоцианины, характеризующиеся поглощением в длинноволновой области спектра. Разработанная система скрининга пригодна для адекватного сравнения фотосенсибилизаторов различных классов и отбора для дальнейших исследований наиболее перспективных из них.

*Ю.А. Рагулин, М.А. Каплан, В.Н. Медведев, В.Н. Капинус,
Н.В. Афанасова, Д.В. Кудрявцев, В.В. Петерс*

**Роль фотодинамической терапии
в комбинированном лечении рака легкого**

ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Цель исследования. Определить вклад фотодинамической терапии (ФДТ) в непосредственные результаты комбинированного лечения центрального рака легкого путем сравнения рентгенологических данных.

Материалы и методы. В период с 2001 по 2007 гг. 50 больным центральным раком легкого, осложненным вентиляционными нарушениями, проводилась лучевая терапия по методике дробления дневной дозы 2,5 Гр на 2 фракции 1 Гр и 1,5 Гр с интервалом 4–5 ч. 24 больным за 2–4 нед до

начала курса лучевой терапии проводили эндоскопическую ФДТ. Контрольное рентгенологическое исследование выполнялось при достижении СОД 45–50 Гр. Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, морфологическому строению опухолей. До начала лечения ателектаз был выявлен у 10 (38,5 %) больных группы ЛТ (группа №1) и у 10 (42,1 %) больных группы ЛТ+ФДТ (группа №2). Выраженная и умеренная гиповентиляция зарегистрированы у 11 (42,3 %) и 5 (19,2 %) группы №1, и у 10 (42,1 %) и 4 (16,6 %) группы №2 соответственно.

Результаты. Положительная рентгенологическая динамика была достигнута у 17 (65,4 %) больных группы ЛТ и у 20 (83,3 %) группы ЛТ+ФДТ. Разрешение ателектаза с полным восстановлением пневматизации наблюдалось у 4 больных из 10 (40 %) группы ФДТ+ЛТ, в то время, как в контрольной группе данное событие отмечено лишь в 2 случаях из 10 (20 %). Отсутствие эффекта и отрицательная динамика были зафиксированы у 9 (34,6 %) больных группы №1, в группе №2 нарастания вентиляционных расстройств не наблюдалось, отсутствие динамики отмечено у 4 (16,7 %). Осложнения (пневмонии) наблюдались у 3 (15 %) больных в группе ЛТ+ФДТ и у 2 (7,7 %) в группе ЛТ. Однако при анализе частоты осложнений в группе ЛТ+ФДТ отмечено, что у 14 пациентов, которые сразу после ФДТ получали антибактериальную терапию, пневмония развилась только в 1 случае (7,1 %).

Выводы. Использование ФДТ перед лучевой и комбинированной терапией у пациентов с опухолевыми стенозами крупных бронхов, обусловливающими расстройства вентиляции, позволяет улучшить непосредственные результаты лечения, заключающиеся в устранении ателектаза и гиповентиляции.

М.В. Садовская, Т.А. Зозуля, С.А. Игнатъев, В.Н. Волгин, Р.Ф. Баум, И.Ф. Баум

Сочетанное применение фотодинамической терапии и фотомодификации крови при тяжелом течении базальноклеточного рака кожи

ФГУ Главный военный клинический госпиталь имени акад. Н.Н. Бурденко, Москва

Базальноклеточный рак кожи – наиболее распространенный тип рака кожи, который развивается с различной частотой на разных участках поверхности кожи.

По данным ряда авторов, на голове он встречается в 84 % случаев, на туловище и конечностях – в 16 %. Лечение базальноклеточного рака кожи является актуальной проблемой современности в связи с часто встречающейся сложной локализацией и высокой частотой рецидивирования. Более 50 % рецидивов наступают в первые 2 года после лечения.

Существует много методов лечения базальноклеточного рака кожи. Нами проведено лечение 2 больных методом фотодинамической терапии. У больного Ф. была обширная базалиома лица с поражением кожи век и спинки носа, с прорастанием в глазницу и решетчатый лабиринт. У больного Б. имела обширная базалиома левой ушной раковины с распространением на височную и заушную области. У обоих отмечалось длительное течение заболевания (более 10 лет). Лечение проводилось самостоятельно, народными средствами, к врачам не обращались.

Каждому из пациентов проводилось по 2 сеанса фотодинамической терапии с внутривенным введением фотосенсибилизатора фотодитазин и по 6 сеансов фотомодификации крови.

После госпитализации в ФГУ ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко больные были обследованы по схеме обследования онкологических больных. Вопрос о дальнейшей тактике лечения решался на консилиуме. В силу наличия серьезной сопутствующей патологии, пожилого возраста больных, а также невозможности радикального излечения, от хирургического метода, химиотерапевтического и метода лучевой терапии решено было воздержаться. Единственно возможным был признан метод фотодинамической терапии в палиативных целях для уменьшения опухолевой массы и улучшения качества жизни пациентов.

В результате проведенного лечения у 1-го больного резорбция опухоли наступила на 50 %, у 2-го – на 75 %.

Таким образом, метод фотодинамической терапии в сочетании с фотомодификацией крови эффективен при лечении больных обширными опухолями.

В.П. Сажин, Д.Л. Коган, В.А. Юрицев, М.Н. Демин, В.И. Соболева, Т.Г. Холод

Результаты фотодинамической терапии злокачественных новообразований различных локализаций

МУЗ «Новомосковская городская клиническая больница», Новомосковск

Цель исследования. Изучить возможности применения фотодинамической терапии (ФДТ) в многопрофильной клинической больнице.

Материалы и методы. За период с 2001 г. методом ФДТ было пролечено 103 пациентов. Всего проведено 109 курсов, 151 сеанс. Женщин было 56, мужчин – 47. Средний возраст – 63 года. Для ФДТ использовался лазер на парах золота «МЕТАЛА3-3» и фотосенсибилизатор фотогом. В самостоятельном плане ФДТ получили 34 больных. Комбинированное лечение прошло 69 пациентов: хирургическое – 16; совместно с лучевой терапией – 10; ПХТ – 33; химиолучевой терапией – 10. Были использованы следующие методики ФДТ: наружное облучение – 34 больных (облучение кожных покровов – 26, орофарингеальной области – 3, влагалища и вульвы – 5); эндоскопическое облучение – 69 больных (облучение пищевода – 13, желудка – 6, бронхов – 2, прямой кишки – 1, мочевого пузыря – 11, внутриплевральное облучение – 31, лапароскопическое облучение брюшины – 5 больных).

Результаты. Полный регресс был получен у 51 больного (52 %), частичный – у 45 (46 %), отсутствие эффекта – 2 больных (2 %). Рецидив отмечен у 9 пациентов (9,2 %): рак мочевого пузыря – 36,4 %, кожные опухоли – 12,5 %, ранний рак ЖКТ – 16,6 %. Наиболее часто полный эффект наблюдался при кожных опухолях (базальноклеточный рак, кожные метастазы рака молочной железы) – в 22 случаях (84,6 %) и при злокачественных плевритах – в 18 случаях (58 %). При ранних опухолях ЖКТ частота полных регрессов составила 100 % (6 больных), рецидив – в 1 случае (16,6 %). В случаях рецидивных и стенозирующих опухолей частичный эффект был достигнут в 100 % (14 больных), длительность его составляла от 2 до 6 мес. При злокачественных плевритах полное исчезновение экссудации было отмечено у 18 больных (58 %), частичное – у 12 (38,7 %), отсутствие эффекта – у 1 больного. При канцероматозе брюшины эффект был отмечен в тех случаях, когда первичная опухоль была удалена. Неудовлетворительные результаты были получены при раке мочевого пузыря (рецидив выявлен у 4 пациентов (36,4 %)), плоскоклеточном раке кожи и орофарингеальной области (только частичный эффект).

Выводы. Наиболее часто положительный эффект был отмечен при злокачественных новообразованиях кожи и злокачественных плевритах, что позволяет рекомендовать применение ФДТ при данных опухолях. Применение ФДТ при опухолях ЖКТ, канцероматозе брюшины может быть перспективным и требует дальнейших исследований.

Д.В. Соколов¹, И.В. Бульчева¹, А.Н. Махсон¹, Г.Н. Ворожцов², С.Г. Кузьмин², Б.В. Шапков¹, В.В. Соколов²

Комплексная неинвазивная диагностика меланомы кожи

*¹Московская городская онкологическая клиническая больница №62
²ГУП «МНКЦ «Интермедбиофизхим», Москва*

Рост показателей заболеваемости меланомой кожи (МК) в России (с 1992 по 1999 гг. стандартизованный показатель заболеваемости МК составил 30 %, уступая лишь раку щитовидной и предстательной желез) и сохраняющаяся высокая смертность (50 %) делают актуальным вопрос об улучшении диагностики меланомы на ранней стадии развития.

В рамках Научно-технической программы, которая утверждена и финансируется правительством и мэрией Москвы, в МГОБ №62 совместно с ГУП "МНКЦ "Интермедбиофизхим" разработан метод комплексной ранней диагностики МК на основе цифровой фотографии, эпифлуоресцентной и флуоресцентной дерматоскопии.

С использованием комплексного метода ранней диагностики мы изучили достоверность признаков доброкачественных и злокачественных пигментных новообразований кожи у 90 больных с 175 новообразованиями кожи (20 меланом).

Использование разработанного диагностического комплекса, включающего цифровую фотографию, Zoom-фотографию и дерматоскопию, позволило повысить чувствительность и специфичность диагностики меланомы до 87 % и 79 % соответственно. Предварительные результаты клинической апробации медицинского прибора FotoFinder dermoscope II показали, что данная установка позволяет проводить автоматическую диагностику меланомы с чувствительностью 80 %, специфичностью 90 % и точностью 90 %, что сопоставимо с осмотром высококвалифицированного онкодерматолога. Улучшение качества диагностики значительно снижает количество ложноположительных результатов диагностики меланомы и уменьшает количество неоправданных биопсий.

Д.В. Соколов¹, А.Н. Махсон¹, Г.Н. Ворожцов², С.Г. Кузьмин², Е.А. Лукьянец², Б.Я. Коган²

Клинические исследования эффективности сочетанной фотодинамической терапии и лазериндуцированной гипертермии злокачественных опухолей

**Московская городская онкологическая больница №62, Москва*

***ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Москва*

Первые экспериментальные исследования использования сочетанной гипертермии и фотодинамической терапии (ФДТ) были проведены группой ученых под руководством Т.Д. Dougherty в 1984 г.

В МНИОИ им. П.А. Герцена в 2004 г. было предпринято доклиническое экспериментальное исследование с целью изучения эффективности сочетанного применения лазериндуцированной гипертермии (ЛИТТ) и ФДТ для лечения злокачественных новообразований. По мнению авторов исследования, наиболее выраженный противоопухолевый эффект был отмечен при последовательном применении ФДТ и ЛИТТ (43 °С, 30 мин). Полная регрессия опухоли – 85,7 %. Рецидивы – 16,7 %. Безрецидивный период – 95±3 дней. По мнению авторов экспериментальных и клинических исследований, данная схема позволяет увеличить сочетанное повреждающее действие на ткань опухоли и исключает повреждение окружающих нормальных тканей, которые обязательно включаются в зону лазерного облучения и гипертермии.

В Московской городской онкологической больнице №62 с 2004 г. ведутся клинические исследования сочетанного применения ФДТ и ЛИТТ. Предварительные результаты показали, что полная резорбция опухоли после одного курса ФДТ (фотосенс, аласенс) и ЛИТТ (43 °С) отмечена у 68 % больных (19 из 28) с рецидивом базально-клеточного рака кожи. По переносимости данный вариант лечения ничем не отличается от традиционного курса фотодинамической терапии. При сочетанном лечении с препаратом аласенс при поверхностных опухолях отмечается хороший косметический эффект без образования рубцовой ткани на месте опухоли за счет более избирательного фотодинамического воздействия на клетки опухоли благодаря дополнительной гипертермии.

Л.И. Соловьева¹, А.Ф. Миронов², Е.А. Лукьянец¹ **Новые водорастворимые порфирины катионного типа**

¹ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Москва

²Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова

Цель исследования. Поиск синтетических подходов к порфириноподобным катионного типа, в частности металлическим комплексам фталоцианина и гематопрорфирина, для исследования их фотодинамической и бактерицидной активности.

Результаты. Предложен новый удобный метод синтеза водорастворимых соединений катионного типа переводом карбоксилсодержащих производных ряда фталоцианина и порфирина анионного типа в водорастворимые катионные конъюгаты с использованием в качестве базовых соединений карбоксизамещенных порфиринов и фталоцианинов кватернизацией их β-хлорэтиловых эфиров третичными алкиламином. В настоящем сообщении взаимодействием октакис-4,5-(β-хлорэтоксикарбонил)фталоцианина гидроксиалюминия и ди-β-хлорэтилового эфира гематопрорфирина с 2-диметиламиноэтанолом при нагревании в N-метилпирролидоне в присутствии иодистого натрия с высоким выходом получены неиз-

вестные ранее соединения – октахлориды октакис-4,5-(N-β-гидроксиэтил-N,N-диметиламмониоэтоксикарбонил)фталоцианины цинка и гидроксиалюминия

$\text{PcM-4,5-(COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH)}_8 \text{ 8Cl}^-$,

где R = Zn, AlOH., а также дихлорид бис-(2-[N-(2-гидроксиэтил)-N,N-диметиламмонио]этилового эфира гематопрорфирина, соответственно. Четвертичные аммониевые соли гигроскопичны, растворимы в воде, минеральных и органических кислотах, спиртах и полярных апротонных растворителях.

Ю.А. Стрельцова¹, Р.Р. Калугина¹, С.В. Гамаюмов¹, И.А. Январева¹, В.В. Слугарев^{2,3}, Н.М. Шахова^{1,3}

ОКТ-мониторинг фотодинамической терапии

¹Нижегородская государственная медицинская академия

²ГУЗ Областной онкологический диспансер, Нижний Новгород

³Институт прикладной физики РАН, Нижний Новгород

Введение. Одной из основных тенденций современной медицины является развитие органосохраняющих методов лечения. Один из таких методов – фотодинамическая терапия (ФДТ), эффективное использование которой позволяет надеяться на максимальный органосохраняющий и функциональный результат при адекватной онкологической эффективности. Как успехи, так и ограничения в развитии ФДТ связаны прежде всего с внедрением новых фотосенсибилизаторов. Для изучения эффективности метода очень важно иметь такие технологии, которые позволят проводить динамические наблюдения за процессами в живой системе, не оказывая на нее дополнительного влияния. К таким методам относится бурно развиваемая в последние десятилетия оптическая когерентная томография (ОКТ).

Цель исследования. Оценка возможности ОКТ для использования в мониторинге ФДТ.

Материалы и методы. В исследовании использована стандартная ОКТ-установка, разработанная в ИПФ РАН (г.Н.Новгород). Методика мониторинга была применена пациентам с базальноклеточным раком кожи. ОКТ-исследование проводилось до лечения, непосредственно после введения препарата, но до лазерного воздействия, непосредственно после лазерного воздействия и через месяц после лечения. ФДТ проводилась с использованием лазерного излучателя Аткус-2 («Полупроводниковые приборы», СПб). Фотосенсибилизатором служил фотодитазин («Вета-Гранд», Москва), способ введения внутривенный.

Результаты. ОКТ может детектировать изменения, происходящие в опухоли и в окружающих тканях. Эта информация может быть использована в клинической практике для мониторинга проводимой терапии и в экспериментальных исследованиях при разработке новых видов фотосенсибилизаторов. По мнению исследователей, для большей эффективности целесообразна не стандартная, а кросс-поляризованная ОКТ, что подтверждается предварительными исследованиями.

В.Ю. Тимошенко¹, Т.Ю. Базыленко¹, Р.А. Абидулина¹, С.В. Маевский²

Первый опыт использования нанокристаллов кремния в комплексном лечении трофических венозных язв

¹МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

²ГОУ ВПО ЯГМА Росздрава, Ярославль

Цель исследования. Определить перспективы клинического использования нанокристаллов кремния (НКК) в комплексной терапии трофических венозных язв (ТВЯ).

Материалы и методы. Кремниевые наночастицы представляют собой порошок коричневого цвета, состоящий из кремниевых микрогранул размерами порядка 5 нм, пронизанных нанопорами диаметром 1–10 нм. Предварительные экспериментальные исследования выявили абсорбирующие, бактерицидные, ранозаживляющие и противоопухолевые свойства НКК на фоне отсутствия токсичности при местном применении. Кроме этого, НКК оказались способными вступать в фотохимические реакции и выступать в качестве фотосенсибилизатора, возбуждаясь широкой полосой света видимого диапазона. Для оценки лечебного эффекта при ТВЯ использовалась методика ежедневных аппликаций порошка НКК на открытую раневую поверхность с последующим естественным освещением. Курс лечения со-

ставлял 5–7 процедур на фоне проводимой традиционной терапии (антибиотики, антиагреганты, флебопротекторы, антикоагулянты, физиотерапия). Препарат был апробирован при лечении 4 больных с ТВЯ постромбофлебитической этиологии. Возраст пациентов варьировал от 47 до 65 лет, средняя площадь трофических язв составила $143,4 \pm 14,9$ см². В контрольную группу вошли больные со стандартной схемой лечения.

Результаты. При оценке клинического эффекта было отмечено, что применение НКК ведет к снижению гидратации раневой поверхности, уменьшению периода образований грануляционной ткани (на 10–17 %) и возрастанию скорости эпителизации язв в среднем на 15–25 %. Осложнений при использовании НКК не отмечено. Из нежелательных явлений после применения НКК выявлено умеренное раздражающее действие на здоровые участки кожи при длительном освещении.

Выводы. Первый опыт использования НКК свидетельствует о перспективности использования данных частиц при местном лечении ТВЯ. Более тщательный подбор адъювантов, по-видимому, позволит нивелировать нежелательное раздражающее действие НКК на кожу. Данное обстоятельство требует дальнейших углубленных исследований.

П.И. Толстых, В.А. Дербенев, И.Ю. Кулешов, А.Б. Соловьева, Ф.Е. Шин, А.С. Плешков, Т.В. Морозова, Н.С. Мелик-Нубаров, А.В. Стешин

Фотодитазин, иммобилизованный на амфифильных полимерах, в лечении гнойных ран

*ФГУ ГНЦ лазерной медицины Росздрава, Москва
Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва
Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва*

Суть метода фотодинамической терапии (ФДТ) заключается в использовании фотосенсибилизаторов – веществ, способных накапливаться в патологических тканях и при облучении светом катализировать в них процессы выработки синглетного кислорода. Основным недостатком ФДТ связан с высокими дозами лекарства, обуславливающими развитие побочных эффектов.

В работе обнаружена способность амфифильных полимеров (АП) увеличивать способность фотосенсибилизаторов катализировать процессы окисления с участием синглетного кислорода. Такой подход позволяет снижать лекарственную дозу на порядок, сохраняя лечебный эффект на прежнем уровне. Мы исследовали его эффективность при лечении огнестрельных ран на крысах. Оказалось, что гель на основе АП и фотодитазина (0,1 мг на 1 мл) вызывает ускорение заживления в 1,5 раза по сравнению с традиционным лечением и в 1,2 раза по сравнению с терапией гелем фотодитазина (1,0 мг на 1 мл). Одновременно гель, содержащий АП и фотодитазин, был использован при лечении больных гнойными ранами. Установлено, что исследуемый гель вызывает ускорение появления грануляций в 3 раза быстрее по сравнению с традиционной терапией антисептиками и в 1,5 раза быстрее по сравнению с терапией гелем фотодитазина. Разработанный в эксперименте, патогенетически обоснованный и апробированный в клинике, фотодитазин, иммобилизованный на амфифильных полимерах, высокоэффективен и может быть рекомендован в широкую клиническую практику.

В.И. Чиссов, В.В. Соколов, Е.В. Филоненко, Д.Г. Сухин, Г.П. Крылова

Пролонгированная фотодинамическая терапия множественных внутрикожных метастазов рака молочной железы

ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава», Москва

Цель исследования. В МНИОИ им. П.А. Герцена в 1994 г. начаты исследования по разработке и клиническому применению методики пролонгированной ФДТ (ПФДТ). ПФДТ предполагает однократное введение фотосенсибилизатора, фракционирование и снижение разовой световой дозы с многосеансной ФДТ в течение 5–10 и более дней. Цель ПФДТ – селективная замедленная резорбция опухоли с минимальным повреждением окружающих нормальных тканей. Для ПФДТ использовался фотосенсибилизатор фотосенс (сульфированный фталоцианин алюминия), способный длительно удерживаться в опухолевой ткани.

Материалы и методы. ПФДТ проведена 68 больным с метастатическим поражением кожи после неэффективного предшествующего химиотерапевтического лечения. Внутрикожные метастазы рака молочной железы имели форму множественных узелков размером от 0,5 до 1,0 см и инфильтративных образований. У 14 % больных площадь поражения составляла 10 см², у 31 % – от 10 до 40 см², у 55 % – от 40 до 500 см².

Фотосенс вводился внутривенно в дозе 0,3–0,5 мг/кг. ПФДТ проводилась с помощью диодного лазера с длиной волны 670 нм и разовой световой дозой 30–100 Дж/см². Использовалась методика полипозиционного лазерного облучения. Количество сеансов ПФДТ колебалось от 5 до 15 за полный курс лечения.

Результаты. Полная и выраженная регрессия всех метастатических очагов рака молочной железы получена при ПФДТ в 69 % наблюдений. Больным с частичной регрессией и стабилизацией процесса в дальнейшем проводились дополнительные курсы ПФДТ с интервалом 2–3 мес с повторным введением препарата. Срок наблюдения со стабилизацией опухолевого процесса – до 7 лет. Рецидив в группе больных с полной регрессией развился у 18,4 % пациентов.

Выводы. При ПФДТ не выявлено кумулятивных токсических реакций, а также уменьшения чувствительности опухоли к повторным курсам ПФДТ. Метод ПФДТ с фракционированием световой дозы оказался эффективным в группе больных, у которых традиционный метод ФДТ малоэффективен или приводит к осложнениям.

Е.А. Шейко, Е.Ю. Златник, Г.И. Загора, О.С. Белан Усиление функциональной активности некоторых факторов клеточного иммунитета онкологических больных путем экстракорпоральной фотомодификации крови

ФГУ РНИОИ «Росмедтехнологий», Ростов-на-Дону

Целью настоящей работы была оценка функционального состояния лимфоцитов крови онкологических больных после облучения монохроматическим красным светом *ex vivo* и оценка их влияния на клетки культуры К562. Лимфоциты выделяли в градиенте плотности фиколл-верографин ($\rho=1,078$) из проб периферической венозной крови 12 первичных больных местнораспространенным раком легкого. Воздействие на взвесь лимфоцитов осуществляли светодиодным излучением (СДИ) в непрерывном режиме ($\lambda=0,67$ мкм). Доза облучения $W=0,05$ Дж/см². Проллиферативную активность лимфоцитов определяли методом РБТЛ: проводили 72-ч культивирование лимфоцитов в полной культуральной среде в присутствии 5 мкг Т-клеточного митогена ФГА (стимулированная проба) и без митогена (спонтанная проба), после чего в фиксированных и окрашенных по Романовскому-Гимзе мазках подсчитывали процент бласттрансформированных клеток. Цитотоксическую активность естественных киллерных клеток (ЕКК) определяли в цитотоксическом тесте (ЦТТ) при соотношении эффектор: мишень 40:1. В качестве клеток-мишеней использовали культуру клеток эритромиелобластного лейкоза человека К562; после совместной инкубации окрашивали клеточную взвесь трипановым синим, подсчитывали процент погибших клеток-мишеней и вычисляли индекс цитотоксичности (ИЦ). Одновременно из этих проб готовили мазки, окрашивали по Романовскому-Гимзе и проводили оценку цитологического состояния К562, рассчитывали индекс апоптоза. Контролем служили клетки К562 с добавлением культуральной среды вместо лимфоцитов. Также в лимфоцитах изучали активность ферментов: сукцинатдегидрогеназы и α -глицерофосфатдегидрогеназы (ГФДГ) по методу Р.П.Нарцисова. Статистическую обработку проводили по Стьюденту. Цитохимический анализ лимфоцитов показал высокий уровень активности дегидрогеназ при воздействии СДИ, также отмечено повышение функциональной активности Т-клеток в РБТЛ и ЕКК в ЦТТ. Все это указывает на то, что для них данное облучение является стимулирующим. Возрастал процент погибших опухолевых клеток-мишеней в 4 раза, индекс апоптоза К562 – в 2,5 раз, это свидетельствует об опосредованном влиянии СДИ на естественные механизмы гибели клеток.

СДИ красного спектра (в заданных режимах) можно использовать для усиления функциональной активности факторов клеточного иммунитета, участвующих в реализации противоопухолевого действия (Т-лимфоцитов и естественных киллеров) онкологических больных, что весьма существенно при решении задач, стоящих перед адаптивной медициной.

Е.А. Шейко, Е.С. Иваненко

Возможность использования низкоинтенсивного инфракрасного светодиодного излучения при лечении гемангиом видимых слизистых оболочек у детей до года

ФГУ РНИОИ «Росмедтехнологий», Ростов-на-Дону

Целью работы является изучение возможности использования светодиодного инфракрасного излучения (СДИ) для усиления процессов пролиферации фибробластов, стимуляции процессов очищения и эпителизации раны и фотоиндуцирование регрессии гемангиом у детей в возрасте до 1 года с пролифилирующими и осложненными изъязвлениями, кровотечением, воспалением гемангиомами видимых слизистых оболочек. Поставленная цель достигается тем, что на область гемангиомы видимых слизистых оболочек у детей осуществляются бесконтактные воздействия низкоинтенсивного СДИ инфракрасного диапазона спектра с $\lambda=0,85$ мкм, максимальной мощностью излучения 30 мВт, максимальной плотностью потока мощности (ППМ) 150 мВт/см^2 в импульсном режиме с частотой подачи импульсов $N=3,5$ Гц. Инфракрасное СДИ получали от аппарата «Спектр ЛЦ». Воздействие осуществляли бесконтактной методикой, круговыми движениями от центра к периферии новообразования с обязательным захватом неповрежденной ткани слизистой оболочки в радиусе до 1 см. Продолжительность одной процедуры составляет 2 мин. Курс лечения предусматривает 10–15 процедур утром в одни и те же часы. Проводят 3 курса лечения с интервалом между курсами 3 мес. Всего было пролечено 20 детей в возрасте от первой недели жизни до 9 мес с диагнозом гемангиома видимых слизистых оболочек ротовой полости, преддверия носа, преддверия влагалища. У всех пролеченных детей гемангиомы имели осложненное течение с наличием изъязвлений, перифокального фиброзного или фибринозно-гнояного воспаления, периодически возникающего кровотечения. Было показано, что инфракрасное СДИ, предъявленное в этих режимах, способно вызывать в организме ребенка развитие местных и общих функционально-приспособительных процессов, стимулирующих клеточные эффекторы иммунной системы, фагоцитарную реакцию тканевых макрофагов и эндотелиальных клеток. Использование СДИ в лечении изъязвленных гемангиом приводило к быстрому купированию экссудативной фазы воспаления, очищению и полной эпителизации язвенных дефектов слизистых уже к окончанию 1-го курса. Комплекс тепловых и биохимических реакций, возникающий в ответ на инфракрасное излучение, оказывает трофическое действие, активизирует репаративную регенерацию поврежденных тканей, стимулирует пролиферацию фибробластов, что очень важно для быстрого заживления раневых и язвенных дефектов слизистых оболочек у детей до года. При этом отмечено прекращение роста гемангиом с формированием участков склероза. При последующих курсах процесс склерозирования ангиоматозной ткани нарастал, что свидетельствует об индуцированной фоторегрессии опухоли. К моменту завершения лечения у детей на месте гемангиомы регистрировалось образование белых мягких рубцов.

И.А. Шкунова^{1,2}, В.В. Волков¹, В.Н. Курлов², Г.А. Меерович¹, Е.В. Ростова³, С.А. Шевчик¹, В.Б. Лощенко¹ Стабилизация параметров внутритканевой ФДТ с сапфировыми контактными облучателями

¹ЦЕНИ, Институт общей физики РАН, Москва

²Институт физики твердого тела РАН, Москва

³МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

Световодные инструменты на основе лейкосапфира являются перспективным классом устройств для обеспечения доступа и доставки воздействующего излучения к опухоли при интерстициальных СД и ФДТ.

Хорошее оптическое пропускание сапфира в сочетании с высокими физико-химическими характеристиками, важной из которых является очень высокая для диэлектрических материалов теплопроводность, делает возможным создание оптически прозрачных облучателей-интродьюсеров со стабилизацией фототермических параметров облучения. Малый внешний диаметр облучателей с иглозой заточкой, отсутствие утолщений, высокая чистота контактирующей с биотканью сапфировой поверхности обеспечивают их легкое введение и извлечение без дополнительных приспособлений.

Мы начали испытания сапфировых капиллярных игл (СКИ). Заготовки, монокристаллы сапфира в виде тонких стержней и капилляров, получены методом Степанова – выращиванием из расплава с использованием задающего профиля кристалла формообразователя.

СКИ могут быть применены как главный элемент лазерных световодных облучателей при лечении интерстициально методами СД и ФДТ опухолей для целого ряда локализаций. На данный момент наибольший интерес представляет разработка СКИ для лечения печени и простаты, при этом важным аспектом является сочетаемость новых инструментов с существующими установками для брахитерапии простаты под контролем ультразвука. Нами были изготовлены образцы игл с высокими прочностными параметрами, геометрия которых соответствует стандартным иглам для брахитерапии простаты.

Над образцами сапфировых игл были проведены некоторые предварительные эксперименты. Они были испытаны на взаимодействие с эритроцитарной массой с использованием лазера мощностью 2,5 Вт (ЛФТ-670-01-БИОСПЕК). Исследование показало, что при полном погружении СКИ в эритроцитарную массу их поверхности не подвергаются каким-либо изменениям вплоть до дозы облучения 2,3 кДж при наличии коагуляции и испарении жидкой компоненты.

Р.И. Якубовская¹, Е.А. Лукьянец², В.М. Негримовский², А.А. Панкратов¹, Н.И. Казачкина¹, Ю.Б. Венедиктова¹, А.Д. Плютинская¹, Т.Н. Андреева¹, Е.Р. Немцова¹, В.И. Чиссов¹, Г.Н. Ворожцов²

Новый отечественный препарат гексасенс-лио для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии злокачественных новообразований

¹ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», Москва

²ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Москва

Один из путей создания эффективных фотосенсибилизаторов – использование эндогенных предшественников фотоактивных соединений – порфиринов, таких, как 5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК) или ее эфирные производные.

В данном исследовании разработана оригинальная технология синтеза гексилевого эфира 5-АЛК (ГЭ 5-АЛК), который, являясь более липофильным соединением, эффективнее проникает в клетку и включается в синтез эндогенного красителя. Отработаны методы получения его стандартной субстанции, разработан лекарственный препарат гексасенс-лио и проведено его доклиническое изучение.

Изучение биораспределения порфиринов, индуцированных введением гексасенса в нормальные и опухолевые ткани животных, в сравнении с аласенсом методом флуоресцентной спектроскопии, показало, что ГЭ 5-АЛК – такой же мощный индуктор синтеза эндогенных порфиринов, как 5-АЛК. При этом характер биораспределения и уровень флуоресцентной активности порфиринов, индуцированных нанесением на кожу ГЭ 5-АЛК и 5-АЛК в виде мази, у интактных мышшей оказался сходным, в то время, как в эпителии мочевого пузыря кролика наличие флуоресценции отмечено при внутривязерном введении животному водного раствора гексасенса, концентрация которого в 3000 раз ниже минимально эффективной концентрации аналогичного раствора аласенса (0,0001% раствор и 0,03% раствор соответственно).

На животных с опухолями показано, что ГЭ 5-АЛК индуцирует флуоресценцию в первичных и вторичных очагах перевиваемых опухолей мышшей Р-388, меланомы В-16, саркомы S-37, опухоли Эрлиха, карциномы легких Льюиса и аденокарциномы толстой кишки С-26. Наиболее высокий флуоресцентный контраст между опухолевой и нормальными тканями наблюдался на ранних сроках – через 1 ч после применения ГЭ 5-АЛК.

Оценка противоопухолевой эффективности ФДТ с препаратом гексасенс-лио выявила высокую терапевтическую эффективность данного вида лечения, на моделях как *in vitro*, так и *in vivo*. У животных с саркомой S-37, привитой под кожу, ФДТ с препаратом гексасенс-лио приводила к длительному (сохранение эффекта более 14 дней после лечения) торможению роста опухоли на уровне 100 % – 71 %.

Доклинические исследования по оценке безопасности препарата гексасенс-лио при его парентеральном и внутривязерном применении показали, что гексасенс в широком диапазоне доз не оказывал

токсического действия на периферическую кровь, печень, почки, органы ЖКТ мышей и крыс. Определена безопасная (не оказывающая местнораздражающего действия) концентрация водного раствора препарата при его внутривульварном применении кролику.

Таким образом, проведенные исследования показали высокую эффективность гексасенс-лио в качестве препарата для ФДТ и ФД.

*И.А. Январева¹, Н.М. Шахова^{1,2}, И.А. Кузнецова^{2,3},
В.В. Слугарев^{2,4}, А.Н. Денисенко^{2,4}*

Использование ОКТ для обоснования метода введения фотодитазина при фотодинамической терапии патологии шейки матки

¹Нижегородская государственная медицинская академия

²Институт прикладной физики РАН, Нижний Новгород

³ГУЗ Областная клиническая больница, Нижний Новгород

⁴ГУЗ Областной онкологический диспансер, Нижний Новгород

Введение. В последние годы обозначилась тревожная тенденция роста заболеваемости раком шейки матки среди женщин репродуктивного возраста, что требует более широкого внедрения органосохраняющих методов лечения, к которым относится фотодинамическая терапия (ФДТ). Основные тенденции развития ФДТ в наибольшей степени связаны с внедрением новых фотосенсибилизаторов. Для обоснования, разработки и внедрения новых схем ФДТ необхо-

димы такие технологии контроля, которые были бы максимально информативны при минимальной инвазивности. По нашему мнению, оптическая когерентная томография (ОКТ) может занять эту нишу.

Цель исследования. Обосновать выбор способа применения фотодитазина – системное (внутривенное) или локальное (апликация) при лечении патологии шейки матки. Провести сравнение структурных изменений шейки матки, связанных с ФДТ и детектированных методом ОКТ, при системном и локальном использовании фотодитазина.

Материалы и методы. ФДТ проводилась с использованием лазерного излучателя Аткус-2 («Полупроводниковые приборы», С.-Петербург). Фотосенсибилизатором служил фотодитазин («Вета-Гранд», Москва). Методика мониторинга применена пациенткам с фоновым процессом (вирусный цервицит, CIN I), предраком (CIN II) и ранней формой рака (CIN III, cancer *in situ*) шейки матки. ОКТ проводилась до лечения, непосредственно после лазерного воздействия и неоднократно в течение месяца после лечения. Использована ОКТ-установка, разработанная в ИПФ РАН (г. Н. Новгород).

Результаты и выводы. ОКТ детектирует изменения, происходящие в тканях объекта на фоне ФДТ. Эти данные могут быть положены в основу выбора методики ФДТ при различных видах патологии шейки матки, кросс-поляризационная ОКТ более информативна по сравнению со стандартной для использования в качестве мониторинга воздействия.