

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

А. З. Альмяшев

АУТОФЛЮОРЕСЦЕНЦИЯ В МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЯХ ПРЯМОЙ КИШКИ

ГОУВПО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», Саранск

Задачи исследования. Изучить диагностическую селективность накопления эндогенных флюорохромов (ЭФ) к опухоли, воспалительному процессу и внешне неизменным тканям прямой кишки *in vivo* (эндоскопически) и *ex vivo* – лазерно-спектроскопическое экспресс-исследование удаленного макропрепарата.

Материалы и методы. Использован клинический диагностический комплекс для флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии рака ДТК-3М (ЦЕНИ ИОФ им. А. М. Прохорова РАН, Москва). Аутофлюоресценция (АФ) биотканей связана с молекулами дыхательной цепи окислительного фосфорилирования, флавионами, эндогенными порфиринами, ароматическими аминокислотами (тирозин, триптофан, фенилаланин), экстрацеллюлярными эластином и коллагеном. Реальные спектральные характеристики обусловлены и АФ депозитов перекисного окисления липидов, продуктов некроза, количества кровеносных сосудов, гемоглобина и пигмента.

Результаты. АФ изучили у 2 больных с неэпителиальными опухолями прямой кишки (лейомиосаркома и злокачественная неходжкинская лимфома): в одном случае *ex vivo*, в другом – *in vivo*. Контроль: 7 пациентов без патологии в прямой кишке, с воспалительными заболеваниями (1) и колоректальным раком (9). АФ здоровой слизистой прямой кишки составила $6,33 \pm 0,606$ отн. ед., коэффициент диагностической контрастности (КДК) (к слизистой нижней губы) – 0,71, при язвенном ректите – 5,081 и 0,77, при ворсинчатой аденоме – 4,89 и 0,63, при раке – 15,9 и 0,76 соответственно.

Выводы. 1. Диагностическая ценность эндоскопической лазерно-индуцированной АФ (ЭЛИАФ) при раке прямой кишки мала ввиду низкой концентрации ЭФ в опухолевой ткани (прежде всего протопорфирина IX и его дериватов). 2. Неэпителиальные опухоли прямой кишки склонны к повышенной АФ в красной области спектра: спектральные кривые имеют характерную форму, лазерный пик находится на 684 нм, интенсивность АФ – $31,765 \pm 5,944$, КДК – $5,6 \pm 0,729$ ($p < 0,001$). 3. ЭЛИАФ-диагностика мезенхимальных опухолей ЖКТ требует дальнейшего изучения.

Н. В. Балацкая¹, М. В. Будзинская², Л. Б. Краснова¹,
И. А. Гандурина¹, Н. А. Гольдина¹, К. А. Парсункова¹,
С. Г. Кузьмин¹, Г. Н. Ворожцов¹

СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА, СПЕКТРА ЦИТОКИНОВ И ФАКТОРОВ РОСТА ПРИ ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ ФОТОСЕНС У БОЛЬНЫХ С СУБРЕТИНАЛЬНОЙ НЕОВАСКУЛЯРНОЙ МЕМБРАНОЙ

¹ГУП «МНКЦ «Интермедбиофизхим», Москва

²НИИ глазных болезней РАМН, Москва

Введение. Полагают, что одним из пусковых механизмов развития субретинальной неоваскулярной мембраны (СНМ) является окислительный стресс: нарушение в системе антиоксидантной защиты, активация процессов перекисного окисления липидов, индукция иммунных реакций и как следствие – экспрессия провоспалительных цитокинов и факторов роста. Разрабатываются новые методы воздействия на процессы неангиогенеза при СНМ, такие, как фотодинамическая терапия (ФДТ), в основе которой лежит индукция реакций свободно-радикального окисления, ведущих к фотодинамической окклюзии новообразованных сосудов с сохранением окружающих тканей (сетчатка, пигментный эпителий, хориокапилляры).

Цель исследования. Изучение динамики комплекса биохимических параметров системы прооксиданты-антиоксиданты и провоспалительных цитокинов в процессе ФДТ СНМ с препаратом фотосенс.

Материалы и методы. Объектом исследования явились образцы сыворотки периферической крови 31 пациента с СНМ на фоне возрастной макулярной дегенерации и миопии высокой степени. 1-я группа больных (n=13) – с высоким уровнем POL (Peroxidation of lipids), 2-я (n=19) – уровень POL практически не отличался от нормы, 11 здоровых лиц составили 3-ю контрольную группу. Оценивалось воздействие 1-го сеанса ФДТ. Изучались показатели: TAS (Total Antioxidant Status) на биохимическом анализаторе DAYTONA (Ирландия), POL на спектрофотометре SESILE (Япония), TNF- α , IL-6, IL-8 – основных провоспалительных цитокинов системного действия методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) диагностическими тест-системами «Bender MedSystems» (Австрия) и «Bio-source» на спектрофотометре Stat Fax-2100 (США).

Результаты. Исследования показали, что уровни IL-6, IL-8 у пациентов до начала лечения находились в пределах значений этих показателей у здоровых лиц. У всех пациентов до начала наблюдаются низкие значения TAS ($1,061 \pm 0,15 \text{ mmol/L}$, $p < 0,05$ по отношению к контролю), а у пациентов 2-й группы высокий уровень POL ($5,35 \pm 3,93 \text{ } \mu\text{mol/L}$), т.е. наблюдается дисбаланс в системе антиоксиданты-прооксиданты.

Уровень TNF- α в 1-й и 2-й группах значительно выше нормы. После действия 1-го сеанса ФДТ у пациентов 1-й группы отмечено повышение экспрессии TNF- α , а во 2-й группе значение этого показателя остается на прежнем уровне. Уровень TAS изменяется разнонаправлено: в 1-й группе имеет тенденцию к дальнейшему снижению, во 2-й у 50 % повышается, и у 50 % снижается.

Выводы. Изученный комплекс биохимических параметров может использоваться для оценки действия ФДТ в офтальмологии. Действие 1-го сеанса ФДТ носит провоспалительный характер. Полученные данные свидетельствуют о необходимости внесения коррекции ФДТ препаратами антиоксидантного спектра.

Авторы выражают глубокую признательность Правительству г. Москвы за финансовую поддержку работы в рамках городской научно-технической программы.

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

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ХОРИОИДАЛЬНОЙ НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ ХЛОРИНОВОГО РЯДА

¹Калужский филиал ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза»

им. акад. С. Н. Федорова Росздрава

²ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Цель исследования. Оценка клинической эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) с фотосенсибилизатором (ФС) хлоринового ряда – препаратом фотолон.

Материалы и методы. Под наблюдением находился 21 пациент (24 глаза) в возрасте от 23 до 84 лет. Из них у 8 (8 глаз) ХНВ являлась следствием высокой осложненной миопии, у 12 (15 глаз) – возрастной макулярной дегенерации и в 1 случае – болезни Беста.

ФДТ проводилась на офтальмологической установке «АЛОД-01» ($\lambda = 660 \text{ нм}$), оснащенной приставкой для транспупиллярной ФДТ (ПФК-«АЛОД-02» «Алком@Медика», СПб). В качестве ФС применялся препарат фотолон, производства РУП «Белмедпрепараты» (г. Минск, Беларусь) в дозе 1 мг/кг веса. Параметры лазерного облучения: плотность энергии – 25 Дж/см^2 , диаметр пятна – 2–3 мм.

Результаты. Через 3 мес после ФДТ острота зрения (ОЗ) осталась неизменной на 6 глазах и повысилась на 18 (в среднем по группе на $0,18 \pm 0,12$). Улучшение зрительных функций сопровождалось положительной динамикой клинической картины: резорбцией периферического отека сетчатки и геморагий.

По данным оптической когерентной томографии к 3 мес толщина сетчатки в фовеальной области уменьшилась (в среднем по группе на $46,0 \pm 13,2 \text{ мкм}$).

В те же сроки на флюоресцентных ангиограммах глазного дна наблюдалось значительное уменьшение интенсивности экстравазальной флюоресценции, исходная архитектоника неоваскулярной мембраны не определялась, что свидетельствовало о стабилизации патологического процесса. В сроки наблюдения до 1 года рецидива ХНВ ни в одном случае не наблюдалось.

Выводы. Получены 1-е клинические результаты, свидетельствующие об эффективности ФДТ с препаратом фотолон в лечении хориоидальной неоваскуляризации различного генеза.

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

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ НА ЭТАПЕ ЛАЗЕРНО-ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВТОРИЧНОЙ НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ГЛАУКОМЫ

¹Калужский филиал ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза»

им. акад. С. Н. Федорова Росздрав

²ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Цель исследования. Оценка клинической эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) с препаратом фотолон в комбинированном лазерно-хирургическом лечении вторичной неоваскулярной глаукомы (НВГ).

Материалы и методы. Под наблюдением находились 9 пациентов (10 глаз) с вторичной НВГ, развившейся как осложнение тромбоза центральной вены сетчатки (5 глаз 5 пациентов) и пролиферативной диабетической ретинопатии (5 глаз 4 пациентов). Острота зрения во всех случаях была исходно низкой (от светоощущения с неправильной светопроекцией до 0,1).

Внутриглазное давление (ВГД) было не компенсировано и составляло в среднем 38 ± 2 мм рт. ст. При биомикроскопии во всех случаях определялась выраженная неоваскуляризация радужки с поражением как зрачковой, так и цилиарной зоны, а также угла передней камеры.

Всем больным за 10 дней до антиглаукоматозной операции (лазерной задней циклостомии) выполнялась ФДТ переднего отрезка глаза. Для этого использовалась офтальмологическая лазерная установка «АЛОД-01» ($\lambda=660$ нм) «Алком®Медика» (СПб). В качестве ФС применялся препарат хлоринового ряда фотолон в дозе 1 мг/кг.

Лазерное облучение зон неоваскуляризации радужной оболочки проводили с использованием роговичной контактной линзы Гольдмана последовательно полями диаметром 3 мм с плотностью энергии 75 Дж/см² в расчете на 1 поле облучения. Оптимальные временные интервалы облучения от начала введения препарата (5–15 мин) были определены в ходе предварительно проведенной флюоресцентной диагностики с препаратом фотолон.

Результаты. В результате ФДТ во всех случаях биомикроскопически наблюдалась сначала фрагментация, а затем запустевание с последующей редукцией новообразованных сосудов радужки в сроки от 7 до 10 дней после ФДТ, что обеспечивало более оптимальные условия для антиглаукоматозной операции. Примечателен факт снижения ВГД после ФДТ (в среднем на $4,2 \pm 0,4$ мм рт. ст.) при неизменных зрительных функциях.

Осложнений в ходе операции и раннем послеоперационном периоде отмечено не было. Компенсация ВГД через 1 нед после операции была достигнута во всех случаях (в среднем по группе $23 \pm 3,2$ мм рт. ст.).

Выводы. ФДТ в лечении вторичной неоваскулярной глаукомы позволяет избежать тяжелых геморрагических осложнений при хирургическом этапе лечения и добиться лучших анатомических и функциональных результатов.

Ю. А. Белый¹, А. В. Терещенко¹, М. А. Каплан²,
П. Л. Володин¹, Т. Н. Пункова²

ПЕРВЫЙ ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ВАСКУЛЯРИЗОВАННЫХ БЕЛЬМ РОГОВИЦЫ

¹Калужский филиал ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза»

им. акад. С. Н. Федорова Росздрав

²ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Цель исследования. Оценка клинической эффективности метода фотодинамической терапии (ФДТ) с препаратом фотолон в лечении васкуляризованных бельм роговицы как предварительного этапа перед сквозной пересадкой роговицы.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 7 пациентов (7 глаз) с субтотальными васкуляризованными бельмами роговицы (в 3 случаях – как исход герпетического кератита и в 4 – как последствия химического ожога роговицы). Острота зрения во всех случаях была низкой (от светоощущения с правильной светопроекцией до 0,05).

В работе использовалась лазерная офтальмологическая установка «АЛОД-01» «Алком®Медика» (СПб) для ФДТ и флюоресцентной диагностики (ФД). В качестве фотосенсибилизатора (ФС) применялся ФС хлоринового ряда – препарат фотолон, который вводился в/в в дозе 1 мг/кг веса. Лазерное облучение начинали по достижении максимального накопления ФС в сосудах роговицы, определяемого при ФД (через 5–15 мин от начала введения препарата). Лазерное облучение осуществляли последовательно, полями диаметром 3 мм с плотностью энергии 50 Дж/см² в расчете на 1 поле облучения.

Результаты лечения оценивали методами биомикроскопии переднего отрезка глаза, цифровой фоторегистрации и флюоресцентной ангиографии.

Результаты. На флюоресцентных ангиограммах переднего отрезка до лечения наблюдалась выраженная экстравазальная флюоресценция новообразованных сосудов роговицы с интенсивным «прокрашиванием» прилежащей стромы роговицы, что свидетельствовало об активной стадии неоваскулярного процесса.

На следующие сут после ФДТ отмечалась резко выраженная неравномерность калибра новообразованных сосудов роговицы с наличием аневризматических расширений и участков фрагментации сосудов и мелкими геморрагиями в строму роговицы. В течение последующих 2 нед наблюдения отмечали рассасывание кровоизлияний и постепенную редукцию новообразованных сосудов роговицы. Через 2 нед после ФДТ во всех случаях сосуды биомикроскопически практически не выявлялись и на флюоресцентных ангиограммах не контрастировались.

Выводы. Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором фотолон как предварительный этап перед кератопластикой у пациентов с васкуляризованными бельмами роговицы может существенно улучшить анатомические и функциональные результаты хирургического лечения.

Ю. А. Белый¹, А. В. Терещенко¹, М. А. Каплан²,
П. Л. Володин¹, В. В. Тецин³

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ «МАЛЫХ» МЕЛАНОМ СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗА

¹Калужский филиал ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза»

им. акад. С. Н. Федорова Росздрав

²ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

³Калужская областная больница

Цель работы. Оценка эффективности метода фотодинамической терапии с препаратом фотолон в лечении меланом сосудистой оболочки глаза (хориоидеи) малого размера.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 12 пациентов (12 глаз) с меланомами хориоидеи (МХ) центральной локализации (задний полюс глаза). Размеры опухолей по данным ультразвукового исследования в режиме серошкальной визуализации не превышали следующих значений: диаметр основания – 10×8 мм, высота – не более 3 мм, что соответствовало малым меланомам по классификации Shields J. (1983) (T₁N₀M₀).

Для ФДТ использовался лазерный аппарат «АЛОД-01» ($\lambda=662$ нм) «Алком® Медика» (СПб). В качестве ФС применялся препарат фотолон в дозе 1–1,5 мг/кг. Рассчитанную дозу препарата вводили дробно: за 2 ч (70 % дозы ФС) и за 15 мин (30 % дозы) до транспиллярной ФДТ. Продолжительность каждой инфузии составляла 15 мин. Одновременно с введением 1-й дозы препарата в кубитальную вену другой руки осуществляли внутривенное лазерное облучение крови ($\lambda=662$ нм) в дозе облучения 300 Дж/см² (системная ФДТ).

Транспиллярное лазерное облучение проводили последовательно полями, с захватом здоровых тканей в пределах 0,5 мм от границы опухоли, с перекрытием соседних полей на 10–15 % пло-

щадя, плотностью энергии – 50 Дж/см² на одно поле. Общее количество полей – до 12.

Результаты лечения оценивали методами офтальмоскопии, флюоресцентной ангиографии (ФАГ), ультразвукового В-сканирования и доплерографии в режимах ЦДК и ЭДК

Результаты. Во всех случаях в сроки наблюдения от 3 до 6 мес происходил полный регресс новообразования, что подтверждалось данными офтальмоскопии, ФАГ и В-сканирования. Через 6 мес на глазном дне на месте опухоли формировался практически плоский с неоднородной пигментацией хориоретинальный очаг с остаточной проминенцией менее 1,2 мм. По данным ЦДК отмечалось отсутствие внутриопухолевого кровотока, соответственно локализации облученной МХ определялся остаточный аваскулярный очаг.

В отдаленный период наблюдения – до 2 лет – признаков рецидива новообразования ни в одном случае выявлено не было.

Выводы. Получен 1-й клинический опыт эффективного применения ФДТ с фотосенсибилизатором фотолон как самостоятельного метода лечения пациентов с меланомами сосудистой оболочки глаза малого размера.

Необходимы дальнейшие исследования для объективной оценки эффективности данного метода лечения на большем клиническом материале и в отдаленные сроки наблюдения.

*Ю. А. Бельй¹, А. В. Терещенко¹, М. А. Каплан²,
П. Л. Володин¹, Т. Н. Пупкова²*

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ РОГОВИЦЫ С ПРЕПАРАТОМ ФОТОДИТАЗИН

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

²ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Цель исследования. Оценка эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) с препаратом фотодитазин на экспериментальной модели неоваскуляризации роговицы.

Материалы и методы. Экспериментальное моделирование неоваскуляризации роговицы проводили на 20 кроликах (40 глаз) породы шиншилла. Использовалась комбинированная методика, включающая интрастромальное наложение роговичных швов (шелк 5,00) с тушированием роговицы 10%-ным раствором едкого натра (экспозиция 20 с). Через 3 нед роговичные швы удаляли. На 2-е сут после снятия швов на правых глазах кроликов проводили ФДТ. Парные глаза являлись контрольными.

В качестве фотосенсибилизатора (ФС) применялся фотодитазин (бис-N-метилглюкаминная соль хлорина е6) (ООО «БЕТА-ГРАНД»).

ФДТ проводилась под контролем флюоресцентной диагностики (ФД) в режиме реального времени на офтальмологической лазерной установке «АЛОД-01» «Алком-Медика» (СПб) (λ – 662 нм). Фотодитазин вводился в/в в дозе до 1 мг/кг. Лазерное облучение осуществляли последовательно полями диаметром 3 мм, время окончания облучения определялось по достижении полного угасания флюоресценции ФС в новообразованных сосудах роговицы. Плотность экспозиционной дозы излучения составляла от 50 до 150 Дж/см².

Результаты. На следующие сутки после ФДТ на всех опытных глазах отмечалось резкое сужение и неравномерность калибра новообразованных сосудов роговицы с наличием участков фрагментации сосудов. В дальнейшем в сроки 1–3 нед после ФДТ происходила постепенная редукция новообразованных сосудов.

Через 1 мес после ФДТ с фотодитазин (с плотностью энергии 100 Дж/см² и выше) биомикроскопически определялась полная облитерация неоваскулярной сосудистой сети, подтвержденная гистоморфологически.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности фотодинамической терапии с препаратом фотодитазин на экспериментальной модели неоваскуляризации роговицы у кроликов.

*Ю. А. Бельй¹, А. В. Терещенко¹, П. Л. Володин¹,
М. А. Каплан², Ю. А. Юдина¹*

ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ПТЕРИГИУМА

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

²ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Цель исследования. Оценка эффективности метода фотодинамической терапии (ФДТ) с препаратом фотодитазин в хирургическом лечении рецидивирующего птеригиума.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 5 пациентов (5 глаз) с рецидивирующим птеригиумом II степени (ранее оперированы от 2 до 4 раз).

Для ФДТ использовалась лазерная установка «АЛОД-01» «Алком@Медика» (СПб) (λ – 662 нм). В качестве фотосенсибилизатора (ФС) применялся ФС хлоринового ряда – препарат фотодитазин (ООО «БЕТА-ГРАНД») в виде 0,1%-ного геля.

После отделения птеригиума на образовавшееся роговичное ложе наносили 0,1%-ный гель препарата и выдерживали в течение 10–15 мин. После удаления геля проводили лазерное облучение роговицы полями диаметром 3 мм с плотностью энергии 80 Дж/см². Затем надрезали конъюнктиву и отсепааровывали ее до нижнего свода, головку птеригиума прошивали П-образным швом 2 иглами и подворачивали в сформированный конъюнктивальный карман; швы выводили на слезистую и фиксировали.

Результаты. Послеоперационный период во всех случаях протекал без осложнений. Эпителизация роговичного ложа заканчивалась на 2–3-й день. Симптомы раздражения конъюнктивы купировались в сроки до 2–3 нед. Случаев грубого рубцевания и образования стойкого помутнения роговицы отмечено не было.

Результаты прослежены в отдаленном периоде в сроки до 2 лет. Рецидивов птеригиума не наблюдалось.

Выводы. Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором фотодитазин в ходе хирургического лечения птеригиума обеспечивает эффективную профилактику рецидива заболевания.

*О. В. Боргуль, М. А. Каплан, В. Н. Катинус,
В. П. Мардынская, А. И. Малыгина, Р. Г. Никитина,
Н. В. Бурмистрова*

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Введение. В настоящее время остается не решенной проблема лечения диссеминированных форм меланомы кожи, что является предпосылкой для продолжения научных исследований в этой области.

Задачи исследования. Разработка экспериментальных и клинических методов фотодинамической терапии (ФДТ) внутрикожных и подкожных метастазов при диссеминированных формах меланомы кожи.

Материалы и методы. Экспериментальная работа выполнена на 135 мышках с перевитой опухолью меланомы В16. ФДТ проводилась с фотосенсибилизаторами (ФС) фотосенс и фотолон. Изучалась динамика роста опухоли в зависимости от плотности энергии лазерного излучения и плотности мощности в пределах терапевтического интервала фотосенсибилизатора (150–300 Дж/см², 0,12–0,38 Вт/см²).

На основании полученных экспериментальных данных в клинике была разработана методика ФДТ и проведено лечение внутрикожных и подкожных метастазов у 45 больных диссеминированной формой меланомы кожи (80 опухолевых очагов). Пациентам через 3 ч после введения ФС фотолон проводилось контактное облучение по периферии опухолевого образования с целью блокирования окружающих сосудов, питающих метастатический очаг. Через сутки дополнительно вводились ФС интратуморально в дозе 0,1–0,3 мл и облучалась центральная часть образования.

Результаты. В эксперименте ФДТ меланомы В16 с использованием ФС фотолон и фотосенс в пределах терапевтической дозы вне зависимости от плотности энергии и плотности мощности лазерного излучения (в пределах используемых режимов) приводит к снижению скорости прироста опухоли по сравнению с контролем на всех сроках наблюдения.

Через 1–2 мес после ФДТ по разработанной методике на 80 опухолевых очагах у пациентов с внутрикожными метастазами меланомы (59 очагов) полная регрессия (ПР) была достигнута в 7 (11,5 %) наблюдениях, частичная регрессия (ЧР) – в 33 (54,1 %). Таким образом, частота объективных ответов (ПР+ЧР) составила 65,6 %. Стаби-

лизация (Ст) длительностью более 6–8 нед зарегистрирована еще в 13 (21,3 %) очагах. Таким образом, лечебный эффект (ПР+ЧР+Ст) был достигнут в 86,9 % наблюдений. Лечение подкожных метастазов меланомы (21 очаг) в исследуемой группе привело к следующим результатам: полная регрессия – 0 %, частичная регрессия – 41,7 %, стабилизация – 50,0 % и в 8,3 % – прогрессирование. При этом объективный ответ был получен в 41,7 %, лечебный – в 91,7 %.

Выводы. Результаты проведенных исследований дают основание для применения методов ФДТ в лечении диссеминированной меланомы.

*Н. Н. Булгакова¹, Д. М. Ягудаев², А. Е. Сорокатый³
А. В. Гейниц³*

ИЗУЧЕНИЕ НАКОПЛЕНИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА ФОТОДИТАЗИН В ОПУХОЛЯХ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

¹Институт общей физики РАН, Москва

²Городская клиническая больница № 51, Москва

³ФГУ «Государственный научный центр лазерной медицины»
Росздрава

Введение. В последние десятилетия в онкоурологии активно исследуются возможности применения экзогенных и эндогенных фотосенсибилизаторов (ФС) для фотодинамической диагностики (ФДД) и терапии (ФДТ) рака мочевого пузыря (РМП). Наиболее широко для этих целей применяются ФС из класса порфиринов. В то же время перспективными для указанных целей могут быть препараты на основе хлоринов, которые являются эффективными ФС, имеют сильное поглощение в красной области и полностью выводятся из организма в течение 3–4 сут. К таким препаратам относится препарат фотодитазин.

Цель исследования. Изучение накопления ФС фотодитазин в опухолевых и нормальных тканях мочевого пузыря (МП) человека.

Материалы и методы. Фотодитазин (ООО «Вета-Гранд», Москва) – производное хлорина еб. В исследуемую группу входило 7 пациентов с морфологически подтвержденным переходо-клеточным РМП. Размер опухолевых поражений достигал 0,5–2,5 см в диаметре. Флюоресцентное исследование слизистой МП проводили методом локальной флюоресцентной спектроскопии (ЛФС) до и через 2–6 ч после внутривенного введения фотодитазина в дозе 1 мг/кг в.т. перед сеансом ФДТ и после его проведения.

Результаты. Показано, что через 2–3 ч после внутривенного введения фотодитазина его экзогенная флюоресценция детектируется *in vivo* только в очагах РМП и не детектируется в здоровой слизистой МП. Флюоресцентный контраст опухолевых поражений на фоне здоровой слизистой МП у всех пациентов в данные сроки после введения достоверно был больше 1, в среднем его величина составляла 5 (максимум 10). Полученные результаты свидетельствуют об избирательном накоплении фотодитазина в опухолях МП и о возможности его применения для флюоресцентной диагностики РМП.

Показано также, что применение ЛФС для мониторинга выгорания (фотобликинга) фотодитазина в ходе проведения сеанса лечения эффективно для планирования тактики проведения ФДТ, а именно для оптимизации длительности и дозы светового воздействия.

*В. П. Бусыгин¹, А. В. Иванов², М. Ю. Ипатов¹,
В. Н. Приставко¹, А. П. Рогачев¹, С. В. Рыков²,
И. А. Старостина¹, М. В. Щиплецов¹*

АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ФОТОЦИТОТОКСИЧНОСТИ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ

¹Научно-исследовательский институт импульсной техники,
Москва

²ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Одно из основных требований, предъявляемых к фотосенсибилизаторам (ФС) для применения в клинике, – их высокая фотоцитотоксичность и возможно более высокая фотоустойчивость. Поэтому при создании новых ФС-препаратов исследование их фототоксичности и фотохимической устойчивости является важным и необходимым этапом предклинического изучения. Исследовательская работа по определению фотодинамической активности препаратов состоит из нескольких этапов, и на стадии облучения клеточных культур экспери-

мент требует присутствия человека на рабочем месте, что «связывает руки» исследователю на несколько часов. Автоматизация процесса облучения дает возможность автоматически проводить эту часть исследования, не требуя присутствия оператора.

Для изучения фотоцитотоксического эффекта ФС тест выполняется в 96-луночных планшетах с той особенностью, что клетки засеваются тетраплетами по 4 лунки на 1 образец с промежутком в 1 ряд для того, чтобы при облучении лазером избежать влияния рассеянного на пластике излучения на соседние образцы. Последний боковой ряд лунок (8 шт.) используется для контроля. Облучение проводится снизу.

Комплекс состоит из 3 основных звеньев: управляющего (компьютер Р II и выше), связующего (аналого-цифровой преобразователь РС1-1720) и исполнительного. Исполнительная часть комплекса строится на базе 2-координатного графопостроителя Н307/1. К его корпусу крепится пластина, выполняющая роль предметного столика, на котором проводится облучение. В центре пластины вырезается квадратная диафрагма размером 15×15 мм для облучения одного тетраплета. К механизму перемещения XY графопостроителя крепится рама, внутренний размер которой совпадает с размером планшета. Планшет с рассеянной в лунки культурой клеток (12 тетраплетов) располагается на пластине и фиксируется рамой. Рассеянная квадратными пластинами клеток последовательно надвигается на диафрагму, где происходит световая экспозиция культуры клеток с заданной экспозиционной дозой. Параметры перемещения планшета (время простоя на месте, скорость, траекторию движения) задает исследователь на дисплее ЭВМ, для чего разработано специальное программное обеспечение. Для облучения могут использоваться различные источники излучения в полосе поглощения изучаемых ФС. Доза контролируется измерителем мощности.

Комплекс предназначен для упрощения и ускорения исследовательской работы по изучению фотоцитотоксичности новых субстанций и лекарственных форм препаратов для фотодинамической терапии и люминесцентной диагностики и позволяет исследователю высвободить до 50 % времени, затрачиваемого на опыт.

Н. Е. Васильев

УСИЛЕНИЕ ПРОТИВОПУХОЛЕВОГО ЭФФЕКТА ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ХЛОРИНОМ СИСТЕМНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА. ПЕРВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Сибирский центр лазерной медицины, Новосибирск

Введение. Компонентами противоопухолевого действия ФДТ являются воспаление и деструкция опухоли и формирование специфического противоопухолевого иммунитета. Ответ опухоли на ФДТ может быть усилен применением некоторых цитокинов. При клиническом применении ФДТ эти эффекты могут быть оценены как быстрая реакция опухоли (через 4 мес) и отдаленная реакция (через 1 год).

Материалы и методы. Группа пациентов с аденокарциномой легкого в стадии T₂N₁M₀ получали лечение методом ФДТ (внутривенное введение фотосенсибилизатора хлоринового ряда радахлорин, производство «Рада-Фарма», Москва) в дозе 0,5 мг/кг и через 3 ч лазерное воздействие на область опухоли ($\lambda=660$ нм, экспозиция 300 Дж/см²).

Исследуемая группа пациентов получала за 24–48 ч до процедуры ФДТ 1 или 2 в/м инъекции Г-КСФ. Все пациенты наблюдались в течение 1 года. Проводились рентгенологические, эндоскопические, цитологические исследования.

Результаты. В основной группе пациентов (ФДТ + Г-КСФ) полный эффект получен в 30 %, неполный в 60 %, частичный в 10 % случаев. В контрольной группе (только ФДТ) – 0 %, 70 % и 30 % соответственно. Через 1 год наблюдения прогрессирование опухоли обнаружено в основной группе пациентов (ФДТ+ Г-КСФ) в 50 %, в контрольной (только ФДТ) – в 90 % случаев. Интересно, что во всех группах пациентов замеченное начало прогрессирования опухоли в среднем составило 6,6 и 6,2 мес.

Выводы. Результаты показывают, что использование Г-КСФ позволяет значительно повысить эффективность ФДТ аденокарциномы легкого.

*В. Н. Волгин, Т. В. Соколова, М. В. Садовская,
Е. В. Передельская*
**ПРИМЕНЕНИЕ АППЛИКАЦИОННОЙ ФОРМЫ
ФОТОДИТАЗИНА
ПРИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ
И КЕРАТОМ**

*Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н. Н. Бурденко,
Москва*

Введение. Проблема лечения базальноклеточного рака кожи (БКРК) актуальна для населения страны в целом. Это обусловлено уровнем заболеваемости, рецидивирующим характером течения, частой локализацией на открытых участках кожного покрова, особенно на лице, недостаточной эффективностью существующих методов терапии. Актуальна также проблема лечения кератом как предраковых состояний кожи.

Задачи исследования. Разработка оптимальных режимов фотодинамической терапии (ФДТ) БКРК и кератом с аппликационной формой фотосенсибилизатора фотодитазина.

Материалы и методы. В Главном военном клиническом госпитале имени Н. Н. Бурденко с 2005 по 2007 гг. проведено лечение методом ФДТ 58 больных с БКРК и 26 – с кератомами. Возраст больных колебался от 40 до 89 лет, составляя в среднем 72,4 года. Мужчин было 63 (75 %), женщин – 21 (25 %).

Преобладали больные с первичным БКРК (67,2 %). Рецидивы БКРК были у 32,8 % больных. Использовалась лазерная установка АТКУС (Россия). Выходная мощность лазера составляла 0,1–2,0 Вт. Во время лечения плотность мощности излучения была от 0,1 до 0,4 Вт/см².

Количество фотосенсибилизатора фотодитазина наносили из расчета 0,2 мл на 1 см² площади очага поражения кожи с экспозицией 15–30 мин. Длительность облучения зависела от размера опухоли и составляла от 60 с до 15–20 мин. В случае возникновения локальной болезненности делался перерыв несколько минут, т.е. облучение проводили фракционно. Для облучения опухолей использовался световод с микролинзой на конце.

Результаты. У 58 больных БКРК было 83 опухоли. Среди клинических вариантов БКРК преобладала поверхностная (53 %) форма. Реже встречалась солидная (45 %). Редкими формами были язвенная (2 %) и пигментная (1 %). Большую часть составляли больные с единичными очагами БКРК – 46 (79,35 %). У 20,7 % были множественные очаги. Локализация БКРК преобладала на голове (68,7 %).

Эффективность ФДТ оценивалась по следующим критериям: полная резорбция (ПР) опухоли – отсутствие признаков опухолевого роста; частичная резорбция (ЧР) – уменьшение размеров опухоли не менее, чем на 50 %; без эффекта (БЭ) – уменьшение размера опухоли менее, чем на 50 %.

Полная резорбция БКРК наступила у 52 (89,7 %) больных, частичная – у 6 (10,3 %). Оба результата принято оценивать как положительный терапевтический эффект. Абсолютной резистентности опухолей к ФДТ не обнаружено. 6 больным с ЧР проведены повторные сеансы ФДТ, после чего в процессе наблюдения отмечена ПР опухолей. При диспансерном наблюдении 52 больных БКРК с ПР опухолей в сроки от 2 до 25 мес рецидивы опухолей выявлены у 7 (13,5 %). Из 33 очагов кератом был рецидив только 1 (3 %), который разрешился после повторного сеанса ФДТ.

При лечении использовали различные дозы световой энергии: от 150 до 500 Дж/см². На поверхностные очаги давалась доза 150–300 Дж/см², на солидные образования – 300–500 Дж/см². При этом на кератомы давалась минимальная доза, на базалиомы – максимальная.

Выводы. Проведенный анализ позволяет сделать вывод, что ФДТ существенно расширяет арсенал средств для лечения кератом, поверхностных базалиом и солидных базалиом небольших размеров до 10 мм в диаметре и высотой не более 1 мм, как первичных, так и рецидивного характера. Косметические результаты после лечения расценены как отличные и хорошие.

*М. Л. Гельфонд, Г. И. Гафтон, В. М. Гельфонд,
В. В. Егоренков, Н. В. Леоненкова*
**СОВРЕМЕННОЕ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ
ПОСОБИЕ И ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ФДТ
В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ**

**ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ РАКЕ ПИЩЕВОДА
И ЖЕЛУДКА**

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

Введение. Операции по поводу рака пищевода и желудка являются одним из самых сложных разделов абдоминальной хирургии. По многочисленным литературным данным, ранняя послеоперационная летальность достигает 35 % и более. Только комплексный подход к решению данной проблемы позволит существенно уменьшить летальность, число тяжелых послеоперационных осложнений, сократить длительность пребывания пациента в стационаре, особенно в отделении реанимации и интенсивной терапии, и тем самым снизить экономические затраты лечебного учреждения.

Материалы и методы. В исследование включены больные с карциномами пищевода и желудка II и III стадий. Из них 150 человек (контрольная группа) оперированы в условиях традиционного анестезиологического пособия на фоне ИВЛ, а 2-я группа (15 человек) – с помощью продленной спинально-эпидуральной анестезии с использованием интраоперационной ФДТ с препаратом фотодитазин. Лазером облучалась паразофагеальная зона выше и ниже диафрагмы при раке пищевода, передняя поверхность головки поджелудочной железы и ворота селезенки, лимфатические барьеры II бассейна лимфообращения.

Результаты. Число осложнений у больных 2-й группы снизилось до нуля, причем, отмечена быстрая нормализация функционального состояния поджелудочной железы, что позволило прекратить терапию сандостатином и контрикалом на 10 сут раньше, чем в контрольной группе. В послеоперационном периоде больным 2-й группы не требовалось введения наркотических анальгетиков. Значительно раньше восстанавливалась функция кишечника. Койкодень пребывания в стационаре сократился по сравнению с больными контрольной группы на 5–10 дней. В течение 6–18 мес послеоперационного мониторинга данных за прогрессирование процесса у больных 2-й группы нет.

Выводы. Комплексный подход к лечению больных раком пищевода и желудка, включающий предоперационную подготовку, современное анестезиологическое пособие, интраоперационную ФДТ и продленную спинально-эпидуральную анестезию в послеоперационном периоде, позволил избежать послеоперационных осложнений, улучшить качество и продолжительность жизни больных и существенно снизить материальные затраты лечебного учреждения.

*Е. В. Горанская, В. Н. Капинус, М. А. Каплан,
М. В. Киселева, О. И. Туркин, С. Д. Фомин*

**РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ
ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОГО ЛИЗИСА
В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) – на сегодня одна из наиболее распространенных злокачественных опухолей у женщин. В 2002 г. в России РМЖ заболели 45,9 тыс. женщин, а 22,1 тыс. умерли от него. В лечении РМЖ традиционно используются хирургические, лучевые методы лечения, ПХТ, которые требуют длительного стационарного лечения, а также применения дорогостоящего оборудования и препаратов. В последнее время предпочтение отдается эффективным малоинвазивным методам лечения, одним из которых является электрохимический лизис (ЭХЛ).

Задачи исследования. Разработка и возможности применения метода ЭХЛ в комбинированном лечении РМЖ.

Материалы и методы. Исследование проведено 17 пациенткам с различными стадиями заболевания: 9 (52,9 %) – 2А (6 пациенток со стадией Т₂Ν₀Μ₀, 3 – Т₁Ν₁Μ₀), 2 (11,7 %) – 3А (Т₃Ν₁Μ₀, Т₃Ν₂Μ₀), 2 (11,7 %) – 3В (Т₄Ν₀Μ₀, Т₄Ν₁Μ₀), 3 (17,6 %) – пациентки после комбинированного лечения с прогрессированием процесса и отдаленными метастазами. В 7 случаях (41,1 %) имел место инфильтрирующий протоковый рак, в остальных аденокарцинома. Лечение проводилось аппаратом ECU-300 немецкой фирмы Sorring с помощью платиновых электродов от 4 до 10, вводимых как в сам опухолевый узел, так и перитуморально. Электроды вводились под местной инфильтрационной анестезией, под контролем УЗИ. При лечении использовались параметры: I от 50 до 80 мА, время от 25 до 40 мин, заряд от 2100 до 3200 Кл. ЭХЛ проводился с комбинированным лечением (хирургиче-

ским на 8–9-е сут после ЭХЛ, лучевым – ДГТ до СОД – 50 Гр, химиотерапевтическим – от 1 до 3 курсов ФАС методами). Эффективность оценивалась под контролем УЗИ, маммографии, КТ, гистологическо-го исследования.

Результаты. При оценке по данным УЗИ и маммографии в 8 случаях (47 %) отмечалось уменьшение опухолевого узла от 10 до 43 %, в 1 случае (5,8 %) – регресс на 60 %, в 1 случае (5,8 %) на месте опухолевого узла осталось несколько тяжей, в 4 (23,5 %) отмечался рост опухолевого узла от 14 до 30 %. Гистологически наблюдался лечебный патоморфоз 1–3-й степени. В 1 случае некроз составлял 90 %, в 6 случаях – 40 %, остальные – менее 40 %.

Выводы. Метод электрохимического лизиса может применяться при различных стадиях процесса. Он применим как при первичных опухолях, так и при прогрессировании процесса. ЭХЛ может применяться неоднократно как на опухолевый очаг, так и на пораженные лимфоузлы. ЭХЛ может применяться в лечении опухолевых узлов различного размера, так как зависит только от числа используемых электродов. При электрохимическом лизисе во всех случаях был получен некроз опухолевого узла различной степени выраженности, что говорит об эффективности ЭХЛ. Кроме того, вышеописанный метод лечения – наиболее экономичен.

Т. А. Демура, О. А. Склянская, С. С. Кардашева
**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
 ТАРГЕТНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ
 ТЕРАПИИ ПРИ ПИЩЕВОДЕ БАРРЕТТА**

ММА им. И. М. Сеченова, Москва

Введение. Фотодинамическая терапия (ФДТ) особенно эффективна при терапии предраковых изменений. Пищевод Барретта (ПБ) – это заболевание нижней трети пищевода, при котором многослойный плоский эпителий замещается цилиндрическим, кишечного типа. На фоне ПБ частота развития аденокарциномы (АК) возрастает в 30–125 раз.

Цель исследования. Патогенетическое обоснование фотодинамической терапии при ПБ.

Материалы и методы. Исследование выполнено на материале эндоскопических биопсий от 18 больных с ПБ, в том числе 6 больных с дисплазией и 2 с АК. Методы: иммуногистохимическое исследование опухолевых маркеров с помощью моноклональных антител к P53, Ki67, СК10/13, СК8 и апоптоза – tunel test. Маркер пролиферации Ki 67 определялся в ядрах базальных клеток плоского и в железистом эпителии в виде продукта коричневого цвета.

Результаты. Отмечено повышение пролиферативного индекса в пищеводе Барретта по сравнению с плоским эпителием при ГЭРБ ($p < 0,05$). Индекс пролиферации выше в плоском эпителии, расположенном рядом с кишечной метаплазией ($p < 0,05$) по сравнению с плоским эпителием контрольной группы с ГЭРБ. Индекс пролиферации увеличивается по мере повышения степени дисплазии при пищеводе Барретта. Исследования маркеров апоптоза в данной группе пациентов показали, что при желудочной метаплазии уровень апоптоза не отличается от такового в контрольной группе. Повышение апоптоза наблюдалось при развитии кишечной метаплазии и дисплазии ($p < 0,05$). При дисплазии высокой степени и в препаратах АК апоптоз снижается, что отражает нарушение клеточных механизмов контроля в данной группе больных. P53 выявлялся в некоторых клетках кишечной метаплазии, его экспрессия существенно увеличивалась при прогрессировании дисплазии и была максимальной в АК ($p < 0,05$). СК10/13 и СК 8 – маркеры плоскоклеточной и железистой дифференцировки содружественно выявлялись в очагах дисплазии и АК, что свидетельствует об общности их цитогенеза и возможной связи с эпителиальной стволовой клеткой.

Выводы. Установлено, что в очагах дисплазии и АК при ПБ усиливается новообразование сосудов, повышается пролиферация и апоптоз, что может быть мишенью для таргетной ФДТ.

В. А. Дербенев, А. М. Азимшоев, А. Д. Шарифов
**ФОТОДИТАЗИН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
 ГНОЙНЫХ РАН**

ФГУ ГНЦ лазерной медицины Росздрава, Москва

Введение. Лечение гнойных ран мягких тканей и стимуляция их заживления остается актуальной проблемой с точки зрения современных требований.

Цель исследования. Улучшить результаты лечения больных с гнойными ранами мягких тканей путем фотодинамической терапии.

Материалы и методы. В работе представлен опыт лечения 93 больных с гнойными ранами мягких тканей различного генеза и локализации в возрасте от 19 до 67 лет. В зависимости от метода лечения больные были распределены на 2 группы: в 1-ю включены 43 пациента, которым была проведена ФДТ с использованием 0,1% и 0,5% геля фотодитазина; во 2-й группе 50 больных лечили общепринятыми традиционными методами. Группы репрезентативны по глубине, распространенности, тяжести процесса, возрасту и сопутствующим заболеваниям. ФДТ осуществляли после 1,5–2-ч аппликации 0,1% или 0,5% геля фотодитазина, освещение ран проводили аппаратом «Аткус – 2» при плотности энергии 30 Дж/см². После сеанса на рану накладывали салфетки «Мультиферм». Перевязки производили ежедневно. 7 больным через 2–3 сут проводили повторный сеанс ФДТ. После очищения и гранулирования ран перевязки делали через 2–3 дня.

Результаты. Анализ результатов исследований показал высокую эффективность предлагаемой методики лечения гнойных ран. По данным клинических наблюдений при использовании ФДТ по сравнению с традиционным методом отмечается сокращение сроков очищения раневой поверхности от гнойно-некротических масс в 1,7 раза, появление грануляций – в 1,5 раза, начало эпителизации – в 1,9 раза. Средние сроки заживления гнойных ран составили при традиционном лечении 26,2±1,9 дня, а при ФДТ с гелем фотодитазина – 18,6±1,6 дня с образованием эластичного, не спающего с подлежащими тканями рубца. Микробиологические исследования показали, что уже на следующие сутки после ФДТ отмечается снижение микробной обсеменности раневой поверхности ниже критического уровня. Цитологические исследования раневого экссудата после ФДТ с гелем фотодитазина выявили активацию фагоцитоза, уменьшение воспалительной инфильтрации тканей, ускорение роста и созревание грануляционной ткани.

Выводы. На основании проведенного исследования установлено, что ФДТ с гелем фотодитазина гнойных ран мягких тканей высоко эффективна и может быть рекомендована к широкому клиническому использованию.

В. А. Дербенев, И. А. Морозенков, Э. Ш. Якубов,
А. Д. Шарифов

**ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
 ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ РОЖИ**

ФГУ ГНЦ лазерной медицины Росздрава, Москва

Введение. Наличие осложненных форм рожки с быстрым появлением новых участков некрозов и увеличение резистентности микроорганизмов к антибиотикам и антисептикам требуют совершенствования методик лечения данной категории больных.

Материалы и методы. Проведен анализ эффективности комплексного лечения флегмонозной и гангренозной рожки нижних конечностей у 130 пациентов. Больные были распределены на 3 группы. В 1-й – 50 больным применено традиционное лечение: некрэктомия, антибиотикотерапия, перевязки с антисептиками и различными мазями, физиотерапия. Во 2-й группе 50 пациентам раны обрабатывали высокоэнергетическим СО₂-лазером, выполняли перевязки с аналогичными антисептиками и мазями и на раны воздействовали низкоинтенсивным ИК-лазерным излучением. В 3-й группе 30 больным через 2–3 сут после некрэктомии проводили ФДТ, которое при необходимости повторяли через 2–3 сут, общее лечение было аналогично больным 1-й группы. ФДТ осуществляли после 1,5–2-ч аппликации 24 больным салфеток, смоченных раствором фотодитазина и димексида, 6 пациентам – 0,5% геля фотодитазина, освещение ран проводили аппаратом «Аткус – 2» при плотности энергии 30 Дж/см².

Результаты. Анализ результатов исследований показал высокую эффективность предлагаемых методик лечения осложненных форм рожки. Использование лазерного излучения и ФДТ приводит к ускоренному купированию воспалительных явлений, сокращению сроков очищения ран от некротических и пропитанных гноем тканей и фибринозных наложений, ускорению появления грануляций и начала эпителизации, что позволяет уменьшить длительность заживления и эпителизации ран. При традиционном лечении сроки заживления ран составили 38,7±2,1 дня, при применении высокоэнергетического и низкоинтенсивного лазерного излучения раны эпителизировались за

26,3±1,8 дня, при использовании фотодинамической терапии с фотодитазином этот срок составил 27,1±1,8 дня.

Выводы. Таким образом, ФДТ с фотодитазином осложненных форм рожы является высокоэффективной и хорошо переносится больными. Достоинством геля фотодитазина является готовая форма для применения, простота применения, возможность доставки препарата в карманы и полости. Побочных эффектов при ФДТ с фотодитазинном не было выявлено, что позволяет рекомендовать ее к широкому клиническому использованию.

В. А. Евтушенко

ФДТ С ФОТОДИТАЗИНОМ БОЛЬНЫХ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ КОЖИ И ТЯЖЕЛЫМИ СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, Томск

Введение. За последнее десятилетие во всем мире отмечается стремительный рост заболеваемости раком кожи. В Сибирском федеральном округе рак кожи в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями занимает 4-е место (11 % случаев), среди них большие базальноклеточным раком составляют более 70 %, возраст которых почти в половине случаев превышает 60 лет. За небольшим исключением у больных имеется масса сопутствующих заболеваний, ограничивающих их пребывание в специализированном стационаре и лечение в амбулаторных условиях.

Задачи исследования. Изучить возможность ФДТ базальноклеточного рака кожи у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией.

Материалы и методы. В исследование включены 15 больных базальноклеточным раком кожи в возрасте 60–86 лет с сахарным диабетом (3), гипертонической болезнью (5); инсульт в анамнезе был у 4 пациентов, перенесли инфаркт миокарда 2 человека. 1 больной с опухолью поясничной области 23×27 см ранее перенес операцию по поводу рака легкого, инфаркт миокарда, инсульт, страдал ожирением и сахарным диабетом. ФДТ проводилась с фотодитазинном, который вводился однократно в дозе 0,7 мг/кг внутривенно капельно в течение 30–40 мин в 200 мл физиологического раствора. Лазерное облучение проводилось в дозе 300–350 Дж/см² с помощью лазерной установки «Аллод-01». 1 пациент был госпитализирован на время лечения, остальные ФДТ выполнена амбулаторно.

Результаты. Сеансы ФДТ все пациенты перенесли хорошо, реакций на введение фотодитазина не было, ухудшения общего состояния в течение месяца не отмечено. При оценке непосредственного эффекта в течение 3 мес у 13 больных отмечена полная регрессия опухоли, 2 больным проведены повторно сеансы ФДТ с хорошим эффектом. Сроки наблюдения за больными составляют 4–6 мес.

Выводы. ФДТ с фотодитазинном базальноклеточного рака кожи позволяет провести адекватное лечение опухоли при наличии тяжелой сопутствующей патологии пожилым больным в амбулаторных условиях. Применяя этот метод, возможно решение проблем социальных, организационных и занятости профильных коек.

К. В. Ермакова¹, И. Ю. Кубасова¹, Л. Н. Борисова¹, М. П. Киселева¹, Е. А. Коган³, Г. А. Меерович⁴, З. С. Смирнова¹, А. Ю. Барышников¹, Е. А. Лукьянец², Г. Н. Ворожцов²

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФОТОСЕНСА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО УДАЛЕНИЯ ГЛИОМЫ С6 КРЫС

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

²ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Москва

³ММА им. И. М. Сеченова, Москва

⁴ЦЕНИ институт общей физики им. А. М. Прохорова РАН, Москва

Введение. В структуре смертности от онкологических заболеваний опухоли мозга составляют около 2 %. Наименее благоприятным остается прогноз у больных мультиформными глиобластомами (МГ). Это связано с инфильтративным характером роста МГ и практически 100%-ным рецидивированием опухоли после хирургического удаления. Медиана выживаемости больных с глиомами высокой степени злокачественности составляет менее 12 мес после хирургического удаления опухоли, радио- и химиотерапии. В настоящее время флюо-

ресцентный контроль резекции опухолей мозга позволяет добиться более полного удаления опухоли и увеличения безрецидивного периода, а интраоперационная фотодинамическая терапия (ФДТ) приводит к увеличению продолжительности жизни больных.

Цель исследования. Оценить эффективность хирургического удаления опухоли при сочетании с интраоперационной ФДТ с использованием фотосенса.

Материалы и методы. Глиому С6 перевивали интракраниально крысам Wistar по 400×10³ опухолевых клеток. Фотосенс вводили внутривенно в дозе 2 мг/кг за 24 ч до хирургического удаления опухоли и декомпрессионной краниэктомии размером 5 × 4 мм на 7-й день после перевивки. После удаления опухоли ложе облучали лазером с параметрами: 100 мВт/см² в течение 15 мин. Критериями эффективности служили увеличение продолжительности жизни крыс в опытных по сравнению с контрольной группой (УПЖ, %) и патоморфоз ложа опухоли.

Результаты. После хирургического удаления глиомы С6 УПЖ составляло 21 %. При сочетанном хирургическом удалении опухоли и ФДТ УПЖ было равно 22 %. При патоморфологическом исследовании характер повреждений ложа опухоли в опытной группе выражен сильнее, чем в контрольной, в которой отмечались выраженные явления отека и продуктивного васкулита с лимфоидной инфильтрацией клеток. В опытных же группах выявлялись центральные поля некроза и выраженный отек мозга и часто продолженный краевой рост опухоли.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют об эффективности проведения сочетанного лечения глиомы С6 и необходимости дальнейших экспериментальных исследований по изучению частоты и сроков рецидивирования.

Е. Г. Ефимова, А. А. Чейда, Е. В. Гарасько, И. В. Пругер, П. Н. Короблин, Е. В. Кузьмина, А. С. Добролюбов

АНТИМИКРОБНЫЕ ЭФФЕКТЫ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

ГОВ ВПО ИвГМА Росздрава, Иваново

Задачи исследования. Определить перспективы фотодинамического воздействия на штаммы внеклеточных микроорганизмов.

Материалы и методы. Из гнойной мокроты больных с клиническими и рентгенологическими признаками тяжелой внебольничной пневмонии выделены: *Staphylococcus aur.*, *Streptococcus*, *Enterobacter agglomerans*, *Citrobacter amalonaticus*, *Candida alb.* Для определения способности бактерий и грибов захватывать и удерживать N-диметилглиокаминую соль хлорина Е6 (фотосенсибилизирующее средство, ФС) взвесь микроорганизмов в темноте инкубировали в 0,9%-ном растворе натрия хлорида с 0,1 мл 1%-ного геля ФС в течение 1,5 ч, при t 37 °С, высевали на плотные питательные среды, через 16 ч культивирования в термостате при t 37 °С оценивали результат. Для сенсибилизации к лазерному излучению (ЛИ) применена темновая инкубация взвеси микроорганизмов в смеси 0,9%-ного раствора натрия хлорида с 0,5%-ным раствором ФС (1:1) и темновая аппликация салфеток, пропитанных вышеуказанной смесью растворов, на культуру микроорганизмов на плотной питательной среде. Через 2 ч микроорганизмы на плотных средах облучали методом кругового поля. Мощность ЛИ на выходе волокна – 0,147; 0,243; 0,475 Вт. Плотность потока энергии падающего ЛИ – 1; 10; 15 Дж/см², плотность потока мощности 0,11; 0,18; 0,36 Вт/см². Взвесь микробов в смеси растворов облучали через 2 ч в лунках стерильного планшета ТУ 64-2-278-79 (0,475 Вт; 1,23 Вт/см²; 15; 30; 50 Дж/см²). Световую дозу подвели перпендикулярно поверхности с помощью моноволоконного кварцевого световода (d оптического волокна 600 мкм) с прямым выходом излучения. Для характеристики бактерицидной активности непрерывного ЛИ с длиной волны 662 нм (соответствующей максимуму поглощения ФС) культуру микроорганизмов на плотной питательной среде облучали в идентичных режимах. Результат оценивали по характеру роста материала из основных и контрольных зон облучения и необлученных зон.

Результаты. Культуры микроорганизмов, включенные в исследование, задерживают ФС. Облучение сенсибилизированных микроорганизмов обеспечивает бактерицидный эффект; полный – для *Candida alb.* и *Enterobacter agglom.* в смеси растворов; в остальных случаях – частичный, нарастающий с увеличением плотности мощ-

ности ЛИ. Отмечен феномен генетической трансформации стрептококка.

Выводы. Внеклеточные микроорганизмы могут быть объектом фотодинамической терапии. При облучении ЛИ (662нм) в сенсibilизированных хлором еб грам⁺, грам⁻ бактериях и грибах развиваются фотохимические реакции, зависящие от плотности мощности и экспозиционной дозы ЛИ.

*Н. И. Казачкина¹, Р. И. Якубовская¹, В. В. Соколов¹,
Н. Б. Морозова¹, Е. А. Лукьянец², Н. Т. Райхлин³*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ХИМИОТЕРАПИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена, Москва

²ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Москва

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

Задача исследования. Изучение противоопухолевой эффективности фотодинамической терапии с фотосенсом (Фс) в сочетании с химиотерапией (ХТ).

Материалы и методы. В работе использовали мышей BDF₁ с опухолью Р-388, привитой подкожно. Фс вводили на 5-й день роста опухоли в дозе 5 мг/кг. ФДТ ($\lambda=670\pm 15$ нм, 220 мВт/см², 198 Дж/см²) проводили через сутки – на 6-й день роста опухоли, когда у мышей опухолевый рост определялся не только в зоне перевивки, но и в лимфатических узлах, что верифицировано гистологически. Цитостатики (ДДП, 5-ФУ, адриамидин (Ад), циклофосфан (Цф)) вводили однократно в терапевтических дозах до или после сеанса ФДТ с интервалом между ХТ и облучением от 48 ч до 1–2 мин. Эффективность лечения оценивали по торможению роста опухоли (ТРО, %) и увеличению продолжительности жизни (УПЖ, %) мышей.

Результаты. Сочетание ФДТ с химиотерапией (ХТ) при введении цитостатиков как до, так и после ФДТ, оказывало противоопухолевый эффект, который превышал таковой от применения отдельных компонентов лечения. Максимальные значения ТРО колебались от 80 % до 92 % в зависимости от схемы лечения. При всех схемах лечения средняя продолжительность жизни мышей, получавших ФДТ в сочетании с ХТ, была выше, чем при использовании ФДТ или ХТ по отдельности. Сроки жизни мышей повышались наиболее значительно при введении 5-ФУ, Цф или Ад через 24 ч после ФДТ, а ДДП – на различные сроки до облучения.

Выводы. В результате проведенной работы показано, что противоопухолевая эффективность сочетанного лечения ФДТ с Фс и цитостатиками выше, чем ФДТ или ХТ, использованными по отдельности, при этом эффективность сочетанного лечения зависит от последовательности применения его компонентов. Последовательность ФДТ и ХТ не одинакова для различных цитостатиков. Полученные данные могут оказаться полезными для разработки схем лечения злокачественных опухолей с включением как моно-, так и полихимиотерапии и ФДТ.

В. Н. Катинус, М. А. Каплан

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ВЕРХНЕЙ И НИЖНЕЙ ГУБЫ

ГУ Медицинский радиологический научный центр РАНМ, Обнинск

Введение. Конвенциональные методы лечения рака верхней и нижней губы достаточно эффективны, но в то же время в определенном проценте случаев развиваются рецидивы заболевания. Кроме того, существуют определенные проблемы и недостатки используемых стандартных методов, такие, как сложность оперативных вмешательств, продолжительность лучевого лечения, возможность развития осложнений.

Задачи исследования. Разработка и оценка диагностической и лечебной эффективности малоинвазивной органосохраняющей методики фотодинамической терапии (ФДТ) первичного очага у больных раком губы.

Материалы и методы. Исследование по изучению эффективности ФДТ у больных раком верхней и нижней губы проведено в группе из 28 пациентов, из них 8 (28,6 %) были ранее лечены, т.е. имел место неполный регресс опухоли или ее рецидив. У 22 (78,6 %) паци-

ентов был диагностирован плоскоклеточный рак нижней губы, у 3 (10,7 %) – базально-клеточный рак нижней губы и у 3 (10,7 %) – базальноклеточный рак верхней губы. Распространенность опухолевого процесса была следующей: Т₁ – у 11 (39,3 %), Т₂ – у 12 (42,9 %), Т₃ – у 4 (14,3 %), Т₄ – у 1 (3,6 %) человека. Регионарное метастазирование выявлено в 2 случаях, отдаленное не было диагностировано.

В качестве фотосенсибилизаторов использовались отечественные препараты фотосенс (2,0), фотолон (1,2–2,5 мг/кг) и фотодитазин (0,7–0,8 мг/кг). К опухолям подводилась световая энергия от 300 до 600 Дж/см², количество сеансов 1–3.

Результаты. Полная регрессия опухолевых очагов зарегистрирована у 24 из 28 больных (85,7 %), частичная – у 4 (14,3 %) пациентов, отсутствия эффекта не отмечалось. При лечении рецидивных опухолей процент полных регрессий составил 75,0 %, частичных – 25,0 %. Пациентам с частичной регрессией опухоли проводились повторные сеансы ФДТ с позитивным результатом.

У 26 больных сроки наблюдения составили от 3 мес до 6 лет. За наблюдаемый период у 1 пациента диагностирован рецидив плоскоклеточного рака нижней губы через 3 мес и еще у 1 больного через 4,5 года был выявлен рецидив базальноклеточного рака верхней губы с распространением на кожу. После ФДТ 2 больным по поводу регионарного метастазирования проводили: лучевую терапию или хирургическое иссечение лимфатических узлов шеи. У остальных пациентов в исследуемой группе последующего лечебного воздействия на зоны регионарного метастазирования не осуществлялось, так как при комплексном обследовании не были выявлены метастазы в лимфоколлекторы и внутренние органы, и на сроках наблюдения от 3 мес до 6 лет не диагностировано регионарного и отдаленного метастазирования. Анализ отдаленных результатов выявил прогрессирование заболевания у 1 больного (3,8 %) в виде метастазирования в регионарные лимфатические узлы, но местного рецидива не отмечено.

Выводы. ФДТ позволяет эффективно лечить как первичный, так и рецидивный рак верхней и нижней губы, полная резорбция опухоли может быть достигнута при однократном воздействии, но возможны повторные сеансы для поэтапного разрушения опухоли. Кроме того, эффективное лечение первичного очага методом ФДТ возможно не только в комбинированном варианте, но и в самостоятельном, так как при динамическом наблюдении отдаленного метастазирования не выявляется.

*М. А. Каплан¹, Р. Г. Никитина¹, В. А. Ольшевская²,
А. В. Зайцев², А. В. Кучин³, В. В. Дроздежина¹,
Т. Г. Морозова¹, М. В. Мальцакова³, Д. В. Белых³,
В. Н. Калинин², А. А. Штиль⁴*

НОВЫЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ БОРСОДЕРЖАЩИЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ ДЛЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

¹ГУ Медицинский радиологический научный центр РАНМ, Обнинск

²Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН, Москва

³Институт химии Коми Научного центра УрО РАН, Сыктывкар

⁴ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАНМ, Москва

Введение. Современная терапия злокачественных опухолей, как правило, не ограничивается применением одного способа лечения, а использует их сочетание. Это вызвано тем, что каждый из используемых методов имеет не только преимущества, но и недостатки, которые необходимо компенсировать. Так, борсодержащие фотосенсибилизаторы позволяют сочетать фотодинамическую терапию (ФДТ) с борнейтронозахватной, что расширяет возможности каждой.

Задача исследования. Изучение противоопухолевой активности борированных производных гемина (боргемин) и хлорина (борхлорин) в ФДТ.

Материалы и методы. Противоопухолевый эффект изучали на беспородных крысах с перевивной саркомой М1. По достижении опухоли размера 0,5–0,7 см в диаметре внутрибрюшинно вводили фотосенсибилизатор, количество которого для боргемина составило 2,5; 5,0; 10,0 или 20,0 мг/кг массы животного, для борхлорина – 5,0; 10,0 или 25,0 мг/кг. Через 24 ч после введения боргемина или через 3 ч – борхлорина опухоль облучали лазером с длиной волны соответственно 630 нм или 670 нм. Плотность энергии лазерного излучения составляла 300 Дж/см². Эффективность проводимого лечения оцени-

вали по коэффициенту абсолютного прироста опухоли, проценту торможения ее роста и проценту полной ее регрессии (отсутствие пальпируемой опухоли).

Результаты. Показано, что оба препарата обладают фотоактивными свойствами и могут быть использованы для ФДТ и изучения кинетики накопления фотосенсибилизаторов в опухоли. Увеличение дозы препарата усиливало противоопухолевый эффект ФДТ, что проявлялось не только в торможении роста опухоли, но и в полной ее регрессии. Препараты не вызывали общерегортной токсичности.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №05-03-08155офи_а.

М. А. Каплан¹, В. П. Мардынская¹, Н. И. Сокол¹, А. И. Малыгина¹, Р. Г. Никитина¹, Г. В. Пономарев²
ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПИРУЛИНЫ, ЛАМИНАРИИ И ИХ ДЕРИВАТОВ В КАЧЕСТВЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ КАРЦИНОМ ЛЬЮИСА И ЭРЛИХА И САРКОМЫ М1

¹ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

²Институт биомедицинской химии РАМН, Москва

Большой интерес представляет изучение возможности применения перорально введенной нативной спирулины или её дериватов, а также дериватов ламинарии в качестве фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии (ФДТ) карцином Льюиса и Эрлиха и саркомы М1, а затем выбора из них препарата с наибольшим фотодинамическим эффектом.

Проведен эксперимент с повтором в 2 сериях на 582 мышах массой 20 г, из них 154 животных составили контроль. В каждой группе было по 12–20 животных, в контроле – до 45. Опухоль перевивали животным подкожно в область бедра. Спирулину или её дериваты давали животным *per os* однократно и через 3 ч после этого проводили ФДТ.

Результаты исследований показали, что наилучший фотодинамический эффект после ФДТ карцином Льюиса и Эрлиха достигался со спирулиной, феофорбидом «а» (10 мг/кг), метилфеофорбидом «а» (10мг/кг).

С саркомой М1 наименьшая скорость прироста опухоли наблюдалась в группах с 3 мл жидкого очищенного ламифарена, вводимого через зонд ежедневно в течение 7 дней и с 50 мг на кг массы животного очищенного порошка ламифарена внутривентриально 3-кратно с последующей ФДТ через 3 ч.

Е. А. Коган¹, С. А. Демура¹, З. С. Смирнова², И. Ю. Кубасова², К. В. Ермакова², Г. А. Меерович³, А. Ю. Барышников¹, Е. А. Лукьянец⁴, Г. Н. Ворожцов⁴

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОСЛЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

¹ММА им. И. М. Сеченова, Москва

²ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

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

⁴ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Москва

Введение. Применение ФДТ при опухолях глиального происхождения вызывает большие трудности в связи с особенностями локализации новообразований и частым рецидивированием.

Цель исследования. Оценить морфологические особенности эффективности хирургического удаления глиомы С6 в сочетании с интраоперационной ФДТ с использованием фотосенса.

Материалы и методы. Глиому С6 перевивали интракраниально крысам породы Wistar. Животные были разделены на 3 группы: 1-я – ФДТ с использованием фотосенса (10 животных), 2-я – хирургическое удаление опухоли в сочетании с интраоперационной ФДТ (10), 3-я – контроль (5). На 3-е, 7-е и 9-е сут животные забивались, проводилось морфологическое исследование тканей в области роста опухоли.

Результаты. Рецидив и сохранявшаяся опухолевая ткань выявлены у 50 % животных 1-й группы с ФДТ, тогда как среди животных

2-й группы, где хирургическое удаление опухоли сочеталось с интраоперационной ФДТ, – только у 20 % крыс. Источником роста (рецидива) опухоли являлись сохранные опухолевые клетки в глубинных структурах мозга, располагавшиеся в периваскулярных пространствах. Установлено, что макроскопические размеры выявленных опухолей больше их размеров при микроскопическом исследовании за счет повреждения прилежащей ткани мозга, что особенно было выражено во 2-й группе. Площадь некроза и выраженность апоптоза в относительных единицах была выше у крыс опытной группы по сравнению с контрольными. Деструкция микрососудов, кровоизлияния и тромбоз сосудов обнаруживались только в ткани опухолей опытных групп. Митозы резко снижались в опухоли после ФДТ.

Выводы. В результате проведенного исследования установлено, что при проведении ФДТ и хирургическом удалении глиомы С6 в сочетании с интраоперационной ФДТ сохраняется возможность рецидива опухоли за счет сохранения жизнеспособных опухолевых клеток в периваскулярной ткани в глубине мозговых извилин и ткани головного мозга.

С. В. Козлов, А. А. Морятов, М. А. Морозова, И. И. Круглова
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СПОСОБА КОРРЕКЦИИ ДИСФАГИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОДА И КАРДИАЛЬНОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА МЕТОДОМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Областной клинический онкологический диспансер, Самара

Введение. Актуальность исследования обусловлена необходимостью разработки и внедрения в онкологическую практику методов уточняющей диагностики и лечения рака пищевода, позволяющего улучшить качество и продолжительность жизни.

Задачи исследования. Улучшить результаты лечения больных раком пищевода, осложненного дисфагией, совершенствованием алгоритма ведения, включающего флюоресцентную диагностику и фотодинамическую терапию.

Материалы и методы. Основа работы – наблюдение за результатами лечения 74 больных злокачественными новообразованиями пищевода и кардиального отдела желудка. Все пациенты проходили лечение (ФДТ) и дальнейшее обследование в Самарском областном онкологическом диспансере с 2003 по 2005 гг. Независимо от варианта диагноза, во всех наблюдениях заболевание сопровождалось опухолевой обтурацией. Применялся современный отечественный фотосенсибилизатор, разрешенный для широкого использования в России – фотогем. Перед фотодинамической терапией оценивали степень накопления препарата в опухоли, границы распространения опухоли с помощью установки для локальной спектрометрии – «Спектр – кластер». Проводилось одно- и многокурсовое лечение, с эндоскопическим контролем после ФДТ, повторные курсы получили 16 человек.

Результаты. Метод локальной спектрометрии показал высокую эффективность фотогема; во всех случаях, коэффициент накопления препарата в опухоли был достоверно выше по сравнению с неизменной слизистой пищевода (в 3 и более раз, $p < 0,05$). Визуальная реакция опухоли наблюдалась в 100 % случаев в виде отека, инъекции сосудов опухоли, с развитием частичного некроза или полного лизиса опухоли на 15–20-е сут. Выраженность эндоскопического эффекта зависела от исходных размеров опухоли, предшествующего лечения и дозы полученного лазерного облучения. В 19 наблюдениях (25,6 %) наступило полное разрешение дисфагии, в 42 (56,7 %) – частичное разрешение, у 13 больных (17,5 %) – без эффекта. Более года наблюдаются 17 больных, среди них стойкая ремиссия с морфологически подтвержденным излечением в 9 случаях, остальные получают повторные курсы фотодинамической терапии.

Выводы. Методику флюоресцентной диагностики (локальной спектрометрии) можно признать эффективной и специфичной, рекомендовать как обязательный этап перед ФДТ как метод контроля уровня накопления фотосенсибилизатора. ФДТ позволяет достигать высокой степени реабилитации у больных злокачественными новообразованиями полых органов, осложненными опухолевой обтурацией. Изучается возможность применения различных режимов проведения ФДТ, возможности сочетания метода с другими вариантами противоопухолевого лечения.

М. А. Кортава¹, Н. А. Оборотова¹, Г. А. Меерович²,
А. П. Полозкова¹, Е. В. Игнатова¹, О. Л. Орлова¹,
Э. Ш. Соломко¹, А. Н. Инишаков¹, А. Ю. Барышников¹
**ОЦЕНКА ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТИ СТЕРИЧЕСКИ
СТАБИЛИЗИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ И РАСТВОРА
ФОТОСЕНСА НА КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ
ЭПИДЕРМАЛЬНОГО РАКА КОЖИ А-431 IN
VITRO**

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

²ЦЕНИ ИОФ им. А. М. Прохорова РАН, Москва

Цель исследования. Оценить противоопухолевую эффективность стерически стабилизированной лекарственной липосомальной формы фотосенса (ССЛЛФ) и раствора фотосенса на клеточной линии эпидермального рака кожи А-431 *in vitro*.

Материалы и методы. Субстанция фотосенса получена в ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», липиды предоставлены фирмой «Lipoid». Для получения липосомальной дисперсии на основе фосфатидилхолина и холестерина использовался метод Бенгема. Липосомы стерически стабилизировали, используя mPEG₂₀₀₀-DSPE. Контроль размера липосом проводили на приборе Submicron Particle Sizer NICOMP-380.

Облучение клеточных линий проводили через 24 ч после инкубации клеток с лекарственными формами фотосенса лазером ЛФТ-630/670-01-БИОСПЕК, мощность облучения 10 мВт/см², время облучения – 10 мин. Фототоксический эффект исследовали на клеточной линии эпидермального рака кожи А-431 *in vitro*, с помощью МТТ-теста. Для каждой лекарственной формы строили график зависимости «доза-эффект» и определяли IC₅₀.

Результаты. Для раствора фотосенса IC₅₀ достигалось при концентрации препарата 0,002 мг/мл, а для стерически стабилизированной лекарственной липосомальной формы – при концентрации фотосенса 0,001 мг/мл (p<0,05).

Выводы. Стерически стабилизированная лекарственная липосомальная форма фотосенса оказалась в 2 раза активнее, чем водный раствор фотосенса.

Работа поддержана грантом Федерального государственного унитарного предприятия «Государственный научный центр «НИОПИК» (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК»»).

Д. Г. Кочиев¹, В. А. Голубева², С. В. Зонтов², А. В. Иванов²,
О. К. Кожин³, А. В. Лукин³, М. В. Уткина², О. В. Теодорович³
**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ РАЗРАБОТКА
МЕТОДА ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ЛАЗЕРНОЙ
КОАГУЛЯЦИИ ТКАНЕЙ ПОЧКИ И ПРОСТАТЫ
ИЗЛУЧЕНИЕМ ТВЕРДОТЕЛЬНОГО ЛАЗЕРА
В ИМПУЛЬСНО-ПЕРИОДИЧЕСКОМ РЕЖИМЕ**

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

²ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

³РМАПО, Москва

Возможности лазерных технологий в настоящее время позволяют разработать метод лазерной внутритканевой коагуляции для лечения локализованных опухолей почки и простаты путем воздействия лазерным излучением на опухоль через пункционный доступ при наведении ультразвуковыми методами или с помощью компьютерной томографии. Конечной целью работы является прогнозирование объемов коагулированной ткани при лечении локализованных опухолей почки и предстательной железы.

В качестве источника излучения использован лазерный хирургический комплекс «ЛАЗУРИТ». В его состав входят 2 лазерных излучателя на основе иттрий-алюминиевого граната с неодимом с длинами волн 1079/539 нм (литотриптор) и 1064 нм (скальпель-коагулятор). Режим работы обоих лазеров – импульсно-периодический.

В качестве экспериментальных животных использовались собаки, беспородные кобели весом от 10 до 22 кг, возраст от 4 до 10 лет в количестве 10 голов. Доставка излучения и коагуляция тканей почки и простаты производилась волоконным катетером в режиме скальпеля-коагулятора. Длительность воздействия в одном подходе не превышала 10 с.

При работе на почках после выведения органа в область разреза по нормали к поверхности световодом в режиме скальпеля производился прокол оболочки органа на глубину 6–8 мм, после чего в режи-

ме коагуляции осуществлялось воздействие лазерным излучением на паренхиму при заранее выбранных параметрах (доза, средняя мощность). По окончании процедуры световод в отсутствие излучения выводился из ткани (органа). По такой же методике манипулировали и с простатой. При этом прокол оболочки одной из долей органа проводился вдоль уретры так, чтобы в процессе воздействия мочеиспускательный канал не был затронут.

Выбор режима воздействия осуществлялся в серии из 4 собак на основе анализа изменений в тканях через 3 суток после воздействия. Средняя мощность лазерного излучения с длиной волны 1,06 мкм на выходе волоконного катетера с диаметром кварцевой жилы 600 мкм составляла 20 Вт. Воздействие проводилось в режиме свободной генерации с частотой повторения импульсов 100 Гц, общее количество импульсов лазерного излучения в одном подходе составляло 1000, доза воздействия – 200 Дж. Выбранный режим воздействия проверялся на повторной серии экспериментальных животных. Получена динамика репаративных и адаптивных процессов в тканях при морфологическом исследовании препаратов сразу после воздействия, а также на 3-и, 7-е, 14-е и 35-е сут.

Выбранный режим воздействия и результаты морфологического анализа изменений в тканях могут служить основой для разработки клинических методик интерстициальной лазерной коагуляции локализованных новообразований почки и предстательной железы.

А. А. Красновский
**ОСОБЕННОСТИ ГЕНЕРАЦИИ И ТУШЕНИЯ
СИНГЛЕТНОГО КИСЛОРОДА
ФТАЛОЦИАНИНАМИ
И БАКТЕРИОХЛОРИНАМИ: РЕЗУЛЬТАТЫ
ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫХ ИЗМЕРЕНИЙ**

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

МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва

В последние годы высок интерес к исследованию производных фталоцианина и бактериохлорина в связи с их применением в фотодинамической терапии рака и других болезней. Преимущество этих соединений состоит в том, что они сочетают высокую фотосенсибилизирующую активность и способность эффективно поглощать свет в дальней красной и инфракрасной области спектра, который глубже проникает в ткани и может быть использован для уничтожения подкожных новообразований. Однако благодаря своим фотофизическим свойствам эти соединения обладают целым рядом особенностей, которые могут представлять интерес в связи с их применением для инициирования фотодинамических реакций. В качестве основного метода исследования мы использовали измерение различных видов замедленной люминесценции, возникающей при освещении насыщенных воздухом растворов этих соединений. Основными объектами служили бактериофеофитин а, тетра-третбутилфталоцианин без металла и его алюминийевый и цинковый комплексы, а также некоторые другие производные фталоцианина и нафталоцианина. Предполагается рассмотреть результаты тестирования фотосенсибилизирующей активности указанных соединений по регистрации собственной фосфоресценции синглетного кислорода при 1270 нм в органических средах и воде и влияние природы, концентрации и агрегации пигментов на этот процесс. Квантовый выход синглетного кислорода в насыщенных воздухом растворах этих соединений достаточно высок даже в тех случаях, когда триплетный уровень фотосенсибилизаторов несколько ниже синглетного уровня кислорода. Однако из-за низкой энергии триплетного уровня квантовый выход синглетного кислорода в растворах этих соединений гораздо сильнее зависит от концентрации кислорода, чем в растворах порфиринов и хлоринов. Особенность соединений этой группы состоит также в том, что многие из них обладают способностью эффективно тушить синглетный кислород, и это обстоятельство позволяет рассматривать их в качестве эффективных антиоксидантов. Механизм тушения тесно связан с другим процессом, характерным для этих соединений: способностью суммировать энергию 2 молекул синглетного кислорода и излучать ее в виде фотонов собственной флюоресценции. Последний процесс феноменологически связан с образованием димолей синглетного кислорода. Предполагается кратко обсудить механизмы этих эффектов.

Автор благодарит РФФИ за поддержку работ в этом направлении.

И. Ю. Кубасова¹, З. С. Смирнова¹, Л. Н. Борисова¹,
М. П. Киселева¹, А. А. Вайнсон¹, В. В. Мещерикова¹,
Н. Н. Касаткина¹, Г. А. Меерович³, А. Ю. Барышников¹,
Е. А. Лукьянец², Г. Н. Ворожцов²

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ И ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭПИДЕРМОИДНОЙ КАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО ЛЬЮИС МЫШЕЙ

¹ГУ РОИЦ им. Н.Н.Блохина РАН, Москва

²ФГУП «ГНЦ»НИОПИК», Москва

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

Введение. Сочетание лучевой терапии (ЛТ) и ФДТ при лечении опухолевых заболеваний широко изучается как в эксперименте, так и в клинике. Результаты сочетанного лечения зависят от ряда параметров, включая тип опухоли, дозу ионизирующего и лазерного облучения, последовательность и время воздействий.

Цель исследования. Оценить эффективность сочетанного применения ЛТ и ФДТ с использованием фотосенса на перевиваемой карциноме легкого Льюис (LLC) мышей.

Материалы и методы. LLC перевивали мышам-гибридам BDF1 в/м в голень. Учитывая побочное действие как ФДТ с фотосенсом, так и гамма-облучения на кожные покровы, в опытах использовали препарат в дозе, равной 1/2 терапевтической (2 мг/кг), доза лазерного облучения составляла 90 Дж/см²; доза гамма-облучения – 14,9 Гр, которые не вызывали реакции кожи мышей. ЛТ проводили на гамма-терапевтической установке АГАТ-Р. Лазерное облучение осуществляли лазером ЛФТ-630/670-01-БИОСПЕК с длиной волны 675 нм.

Результаты. Сочетанное воздействие с интервалом 3 ч ФДТ и ЛТ, проведенное через 24 ч после введения фотосенса, оказывало более длительное терапевтическое воздействие на LLC, чем отдельное лазерное или лучевое облучение. При таком режиме лечения LLC разницу в эффективности сочетанного применения ФДТ и ЛТ по сравнению с монотерапией выявили только на 17-й день после их воздействия. После сочетанного применения ФДТ→ЛТ торможение роста опухоли составляло 55 %, а ЛТ→ФДТ – 47 %; при применении ЛТ в монотерапии ТРО=36 %, лазерного облучения – 27 %. В начале лечения через 3 ч после введения фотосенса выявлено аддитивное противоопухолевое действие ФДТ и ЛТ (интервал между воздействиями – 3 ч): максимальное ТРО=73 %, после ФДТ ТРО=48 %, после ЛТ ТРО=48 %. Эффективность сочетанного воздействия ФДТ и ЛТ не зависела от последовательности терапевтических воздействий: ТРО составляло 73 % при ЛТ→ФДТ и 68 % – при ФДТ→ЛТ.

Выводы. На основании полученных экспериментальных данных можно рекомендовать сочетанное лечение злокачественных новообразований ФДТ и ЛТ с интервалом 3 ч независимо от последовательности этих терапевтических воздействий.

В. Н. Курлов, Н. В. Классен, А. А. Асрян, И. А. Шкунова ПРОФИЛИРОВАННЫЕ КРИСТАЛЛЫ САФИРА ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Институт физики твердого тела РАН, Черноголовка

В ИФТТ РАН разработаны технологии выращивания кристаллов сафира заданного профиля, которые представляют собой весьма обширную совокупность технологических, конструкторских, материаловедческих разработок и «ноу-хау», позволяющих выращивать непосредственно из расплава сапфировые изделия заданной формы, в том числе достаточно сложной, которые нельзя сделать механической обработкой.

Кристаллы сафира обладают уникальным сочетанием физико-механических и оптических свойств: хорошим пропусканием в широком спектральном диапазоне, высокими термостойкостью, твердостью, прочностью и теплопроводностью. Уникальная химическая инертность к крови и тканям человека, в том числе электролитическая пассивность, биосовместимость, коррозионная стойкость делают сапфир эффективным заменителем кварца и других материалов, используемых в медицине (имплантологии, хирургии и медицинском приборостроении). Особый интерес могут представлять лазерные световоды (в том числе совмещенные со скальпелем), защитные чехлы малых диаметров, катетеры и т.д.

Одно из перспективных направлений использования профилированных кристаллов сафира – фотодинамическая терапия с использованием лазерного излучения (специально подобранного для каждого из типов фотосенсибилизаторов). Терапевтическое воздействие может проводиться через сапфировые волоконно-оптические световоды, осуществляющие доставку лазерного излучения к внутренним органам и тканям, в том числе в виде рольгил или катетеров, существенно увеличивающих глубину доставки излучения и улучшающих направленность воздействия.

В качестве защитных чехлов могут эффективно использоваться сапфировые баллоны различной длины и конфигурации. Сапфировые волокна помещаются в сапфировые наконечники (внешний диаметр – 2 мм, внутренний – 0,6 мм, длина 10 мм) с полусферическим торцом.

С. Н. Курченко, В. Е. Каземирский, Т. В. Хаймина,
М. Г. Дудин

ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ПРЕПАРАТОМ ФОТОДИТАЗИН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОПОРНО-ДИВГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

ГУЗ Восстановительный центр детской ортопедии и травматологии «ОГОНЕК», Санкт-Петербург

Введение. В патогенезе дегенеративно-дистрофических заболеваний ОДА у детей и подростков одно из ключевых – нарушение кровообращения, приводящее к гипоксии в очаге поражения. Она, в свою очередь, обуславливает прогрессирующее развитие клинической картины. Одним из методов нормализации не только кровообращения в зоне поражения, но и восстановления кислотно-щелочного баланса, может послужить фотодинамическая терапия с препаратом фотодитазин. Принцип действия указанного метода заключается в выделении большого количества синглетного кислорода при активации препарата лазерным излучением.

Цель исследования. Разработать методику применения препарата фотодитазин для лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний ОДА у детей и подростков.

Задачи исследования. Оценить эффективность использования фотодитазина.

Материалы и методы. Фотодитазин, аппарат лазерный «АТКУС-2» (длина волны 663 нм, мощность 2 Вт), компьютерный тепловизионный комплекс «РАДУГА».

В работе использованы результаты лечения 10 пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями ОДА различных локализаций и степени тяжести: идиопатический и посттравматический асептический некроз головки бедра, диспластический коксартроз, остеохондропатия бугристости большеберцовой и пяточной костей, остеохондропатия апофизов тел позвонков. Всем пациентам до проведения ФДТ проводились: сбор жалоб и анамнеза, клинический осмотр, развернутый анализ крови, ультразвуковое и рентгенологическое исследования, термография области поражения.

Клиническая картина у всех пациентов была типична для каждой локализации поражения. Ведущие симптомы: болевой, ограничение движений в той или иной степени, локальная гипотрофия мышечной ткани. Результаты инструментальных методов исследования полностью соответствовали характеру заболевания. У 2 пациентов основной диагноз был отягощен сопутствующим синовитом. У всех детей отмечалось снижение локальной температуры в области поражения.

Этим пациентам проводилась 1 процедура фотодинамической терапии с препаратом фотодитазин на гелевой основе. На кожу в области поражения наносился гель фотодитазин из расчета 0,1 мл на 1 см², через 2 ч остатки препарата тщательно удалялись с кожных покровов теплой водой и проводилось облучение области лазерным излучением красного диапазона в непрерывном режиме с дозировкой 300 Дж/см².

Результаты. Эффективность лечения оценивалась по результатам клинического, тепловизионного и ультразвукового исследований. Оказалось, что температура над зоной поражения нормализуется, явления синовита исчезают, купируется болевой синдром, увеличивается объем безболезненных движений в суставах.

Выводы. Первые результаты применения препарата фотодитазин в детской ортопедии позволяют видеть перспективность указанного

метода для лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата у детей и подростков. Также считаем необходимым более глубокое изучение механизмов действия препарата и уточнение методики его применения.

Т. С. Лагода, М. А. Каплан

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА МЕЛКИХ ЖИВОТНЫХ С ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ P388

ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Цель исследования. Показать возможности фотодинамической терапии в модельных опытах на лабораторных лейкозных мышцах с использованием препарата Димигин.

Материалы и методы. Эффективность лечения оценивали по показателям роста опухоли, выживаемости, результатам вскрытия.

Препарат Димигин в дозе 5–10 мг/кг вводили однократно в/в на 6-й день после перевивки лимфолейкоза P388 в область бедра и в/бр асцитной жидкостью – 1000000 кл.

Для проведения ФДТ использовали источник света с длиной волны 630 нм и выходной мощностью 50 Вт. Экспозиция внутривенного облучения – 2 и 3 мин с 30-с перерывом.

Результаты. При использовании такого критерия, как прирост массы тела, нами установлено увеличение массы на 13 % у контрольных животных. Эти данные включали увеличенные в размерах печень и селезенку. Размеры опухолевых узлов достигали 800–900 мм³. На 10-е сут животные погибли.

Фотодинамическая терапия (доза препарата Димигин – 5 мг/кг) увеличивала продолжительность жизни на 30 % животным с перевитым лимфолейкозом в бедро. Доза препарата 10 мг/кг при ФДТ на 57 % продлевала продолжительность жизни мышцам с перевитым в/бр асцитом лимфолейкоза, не влияла на прирост массы тела и предотвращала поражения печени и селезенки. При вскрытии эти органы были без изменений.

*К. Г. Линьков¹, С. А. Шевчик¹, Г. А. Меерович¹,
А. А. Стратоников¹, Т. А. Савельева¹, В. В. Волков¹,
А. И. Волкова¹, С. Г. Кузьмин², В. Б. Лоценов¹,
Г. Н. Ворожцов²*

ЛАЗЕРНАЯ, ФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ, ОПТИКО-СПЕКТРАЛЬНАЯ И ВИДЕОАППАРАТУРА ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ДИАГНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ

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

²ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Москва

Аппаратура для флюоресцентных и оптико-спектральных исследований получила широкое распространение в современных методах диагностических исследований новообразований. Важнейшую роль играет аппаратное оснащение и в методе фотодинамической терапии. В настоящей работе рассматриваются новая техника для диагностики и фотодинамической терапии, освоенная в производстве либо разрабатываемая в настоящее время на основе новых технических решений.

Лазерная аппаратура для фотодинамической терапии. Разработаны, получили всю необходимую сертификационную документацию и успешно эксплуатируются более, чем в 50 отечественных клиниках и нескольких десятках научных центров за рубежом, лазерные терапевтические аппараты «ЛФД-630/675-01-Биоспек». Они предназначены для ФДТ с использованием всех разрешенных в Российской Федерации фотосенсибилизаторов (аласенса, фотогема, фотосенса, фотосенсибилизаторов хлоринового ряда). В настоящее время начинается сертификация лазерных терапевтических аппаратов «ЛФД-690/730-01-Биоспек» для ФДТ с фотосенсибилизаторами нового поколения и аппаратов «ЛФД-800-01-Биоспек», предназначенных для лазерной гипертермии терапии новообразований больших объемов. Аппаратура комплектуется широкой гаммой эндоскопических устройств для поверхностного, внутрисполостного и внутритканевого облучения.

Аппаратура для локальной флюоресцентной спектроскопии и спектроскопии диффузного рассеяния на основе спектроанализатора «ЛЭСА-01-Биоспек» предназначена для количественного определе-

ния концентрации фотосенсибилизаторов и ряда других препаратов для онкологической диагностики и терапии, степени оксигенации крови в микроциркуляторном русле и проведения других исследований, имеющих важное значение для онкологической диагностики и повышения эффективности противоопухолевой терапии. Аппаратура имеет необходимую сертификационную документацию.

Видеофлюоресцентная спектрально-селективная аппаратура различных модификаций с ламповыми лазерными источниками возбуждающего излучения предназначена для использования в составе различных диагностических устройств (эндоскопов, лапароскопов, кольпоскопов, цистоскопов, стоматологических и офтальмологических приборов). В настоящее время проходит клинические испытания в ряде ведущих московских клиник.

*В. Г. Лихванцева, О. Ю. Мерзлякова, С. Г. Кузьмин,
Г. Н. Ворожцов*

АДЬЮВАНТНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ ФТАЛОЦИАНИНОВОГО РЯДА ПРИ ТЕРМОТЕРАПИИ УВЕАЛЬНЫХ МЕЛАНОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНФРАКРАСНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

ГУ НИИ глазных болезней РАМН, Москва

ГУП МНКЦ «ИнтермедБиофизхим», Москва

ЦНИИ институт общей физики им. А. М. Прохорова РАН, Москва

Введение. Термотерапия (ТТ) – один из перспективных современных методов лечения увеальных меланом (УМ). Он появился в арсенале офтальмоонкологов в середине 90-х гг. XX века. Его возможности несколько уступают брахитерапии. Вместе с тем метод имеет ряд преимуществ перед последней. Это неинвазивность, возможность повторения сеансов ТТ, сокращение постлучевых осложнений за счет большей избирательности воздействия. Указанные моменты привлекают внимание специалистов и придают особую актуальность поиску способов усиления биологических эффектов ТТ.

Цель исследования. Изучить возможности ТТ на фоне введения фотосенсибилизатора (ФС) фталоцианинового ряда фотосенса.

Материалы и методы. ТТ на фоне внутривенного введения фотосенса (0,3 мг/кг веса) проводили 13 пациентам с остаточными УМ после ранее проведенного лечения (брахитерапии или традиционной транспупиллярной ТТ). Облучали на диодном инфракрасном лазере с длиной волны 810 нм (фирма IRIDEX, США). Мощность лазерного воздействия варьировала от 250 до 1100 мВт и зависела от высоты опухоли, характера пигментации, близости к диску зрительного нерва. Экспозиция составляла 60 с. Диаметр светового пятна в фокальной плоскости колебался от 600 до 3000 мкм, размеры опухолей – в высоту от 1,5 мм до 6,0 мм, а в диаметре от 5,0 до 17,0 мм, сроки наблюдения – от 3 мес до 1,5 лет.

Результаты. У всех пациентов отмечали положительный эффект в виде побеления опухоли к концу сеанса и полной или частичной регрессии к концу срока наблюдения. Мощность светового воздействия, при которой лечебный эффект наблюдали, была более, чем на 30 %, ниже той, что использовали ранее. Эффективность ТТ на фоне фотосенса на 30 % была выше, чем при традиционной ТТ. При этом регрессии подвергались УМ, резистентные к традиционной ТТ. Снижение мощности светового воздействия позволяло избежать осложнений, связанных с эффектами ТТ – преретинальному фиброзу стекловидного тела и нейроретинопатии.

Выводы. Эффективность ТТ на фоне внутривенного введения фотосенса превышает эффективность традиционной транспупиллярной ТТ, что позволяет предположить наличие собственного адьювантного потенциала у ФС. ФС позволяет снизить мощность лазерного воздействия и избежать осложнений, связанных с эффектами гипертермии.

*В. Г. Лихванцева, О. Ю. Мерзлякова, М. В. Верещагина,
М. А. Петренко, В. В. Волков, С. Г. Кузьмин, Г. Н. Ворожцов*

ГУ НИИ глазных болезней РАМН, Москва

ГУП МНКЦ «ИнтермедБиофизхим», Москва

ЦНИИ институт общей физики им. А. М. Прохорова РАН, Москва

Введение. Своды век – одна из наиболее распространенных локализаций при лимфопрлиферативных процессах и опухолях эпителиального происхождения. Быстрое распространение в орбиту опухолей сводов диктует необходимость применения таких жестких методов лечения, как дистанционная гамма-терапия (ДГТ). Однако если эффективность ДГТ не вызывает сомнений, то широкий спектр осложнений со стороны глаза заставляет скептически относиться к целесообразности его применения. Это обосновывает поиск эффективных рациональных методов лечения опухолей этой локализации. Фотодинамическая терапия (ФДТ) – одна из перспективных технологий, которые могут быть пригодны для них.

Цель исследования. Раскрыть возможности и разработать способы ФДТ при опухолях сводов.

Материалы и методы. ФДТ проводили на фоне местной анестезии 1%-ным раствором дикаина у 2 пациентов с лимфомой сводов ($n=3$, в 1 случае была билатерализация процесса) спустя 48–72 ч после внутривенного введения фотосенса (0,3 мг/кг веса). Источником лазерного излучения служил диодный лазер с длиной волны 675 нм. Облучали 2 различными способами. В 1 случае ФДТ проводили с помощью оптического волокна-световода диаметром 1 мм, предназначенного для транссклеральной циклопексии. Расходящийся пучок света направляли перпендикулярно поверхности опухоли, формируя диаметр светового пятна адекватно размерам основания опухоли в сводах. Световая доза при облучении достигала 300 Дж/см² при экспозиции 300 с. Во втором случае ФДТ проводили на 2 глазах с помощью специального световода, представляющего собой кварцевое волокно, вставленное в отверстие иглы размерами 0,8 × 40 мм. Иглу проводили вдоль свода интракорпорально, при этом световой поток рассеивался на глубине 4–5 мм в опухоли и в стороны, образуя пятно диаметром 6–10 мм. Средняя плотность мощности на глубине 2–3 мм от иглы составляла, как и в предыдущем случае, 300 Дж/см². Глаз защищали от лазерного излучения в ходе ФДТ специальным щитком.

Результаты. Регрессия опухолей отмечена на всех 3 глазах. Однако в 1-м случае она происходила медленно, а спустя 4 мес имел место локальный рецидив. Во 2-м случае полная регрессия опухоли произошла в короткие сроки (3 нед) со стойким продолжительным эффектом.

Выводы. ФДТ может быть предложена для лечения опухолей сводов век как альтернатива ДГТ. При опухолях сводов век интракорпоральная методика ФДТ предпочтительнее бесконтактного лазерного воздействия расходящимся пучком света.

О. В. Макаров, А. З. Хаичукова, О. Б. Отдельнова
**ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
 ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ
 ЭНДОМЕТРИЯ
 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
 ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА ФОТОДИТАЗИН**

Российский государственный медицинский университет, Москва

Введение. Проблема лечения гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) относится к одному из актуальных разделов современной гинекологии ввиду высоких показателей заболеваемости. На протяжении последних десятилетий было предложено большое количество различных медикаментозных и малоинвазивных хирургических методов лечения. Тем не менее наличие рецидивов, развитие неблагоприятных побочных эффектов и осложнений заставляет искать новые, более эффективные и менее травматичные методы лечения. Одним из таких перспективных направлений является фотодинамическая терапия (ФДТ) – метод, основанный на использовании фотодинамического повреждения клеток в ходе фотохимических реакций.

Цель исследования. Изучение возможностей метода ФДТ с использованием фотосенсибилизатора (ФС) фотодитазин в лечении ГПЭ.

Материалы и методы. Фотодинамическая деструкция эндометрия была выполнена 24 пациенткам пери- и постменопаузального периода в возрасте от 45 до 55 лет (средний возраст – 51,7±2,4 года) с морфологически верифицированным диагнозом железистой гиперплазии у 9 (37,5%), железисто-кистозной гиперплазии эндометрия у 15 (62,5%) больных. Сопутствующая экстрагенитальная патология была представлена как в изолированном варианте, так и в виде соче-

тания различных нозологических форм. Наиболее часто встречались гипертоническая болезнь (у 12 больных), варикозная болезнь нижних конечностей (у 18), сахарный диабет II типа у 4, ишемическая болезнь сердца и метаболический синдром были выявлены с одинаковой частотой у 5 женщин. Предоперационное обследование пациенток с ГПЭ было стандартно и включало ультразвуковое исследование органов малого таза, гистероскопию с раздельным диагностическим выскабливанием и последующим гистологическим исследованием полученного материала, а также обследование шейки матки.

С целью выбора наиболее оптимальных временных параметров облучения была исследована динамика накопления ФС фотодитазин («Вета-гранд», Россия) в ткани эндометрия *in vivo*. Для решения этой задачи мы применили локальную флюоресцентную спектроскопию с использованием спектрально-флюоресцентной диагностической установки «Спектр-Кластер» («Кластер», ИОФРАН). Флюоресцентное детектирование эндометрия осуществлялось до введения ФС (оценка эндогенной флюоресценции) и через 30; 60; 90; 120 и 160 мин после внутривенного введения ФС (экзогенная флюоресценция тканей). В ходе спектрально-флюоресцентных исследований было определено, что до введения ФС эндогенная флюоресценция эндометрия ничтожно мала, в то время, как во все сроки после введения ФС его экзогенная флюоресценция достоверно выше, а спектр излучения ткани идентичен спектру флюоресценции фотодитазина. Максимальные значения флюоресценции регистрировались в ткани эндометрия через 1,5–2 ч после введения ФС.

Сеанс облучения эндометрия осуществлялся на аппарате «Аткус-2» (длина волны 662 нм, мощность на выходе 1,85 Вт) через 1,5–2 ч после внутриматочного и/или внутривенного введения ФС фотодитазин в дозе 0,5 мг/кг с использованием оптического внутриматочного баллонного световода («Полироник», Россия) без применения анестезиологического пособия. Расширения цервикального канала не требовалось, что было обусловлено небольшим диаметром (3 мм) баллонного световода, проводимого через цервикальный канал. После введения в полость матки баллон заполняли стерильным раствором дистиллированной воды в количестве 3,5 мл для принятия им треугольной формы, соответствующей анатомической форме полости матки, с целью равномерного распределения лазерного излучения. Световое воздействие проводили в непрерывном или фракционном режиме, длительность облучения составила 15–40 мин, при плотности энергии 150–300 Дж/см².

Результаты. С целью оценки ФДТ эндометрия проводилось ультразвуковое исследование срединных маточных структур на 7-е, 30-е сут после процедуры, а также через 3; 6 и 12 мес после операции. Показатель М-эхо на 7-е сут варьировал в пределах от 4 до 6 мм, что, вероятно, можно объяснить отеком тканей. Вместе с этим на 30-е сут во всех наблюдениях отмечено линейное М-эхо. Через 6 мес М-эхо составило от 2 до 4 мм в 83,3% случаев. У 2 пациенток имел место рецидив ГПЭ в сроки от 2 до 6 мес, что потребовало повторной процедуры ФДТ. У 11 пациенток прослежены отдаленные результаты лечения в сроки до 12 мес. У всех у них наблюдалась стойкая аменорея на фоне линейного М-эхо по данным ультразвукового исследования срединных маточных структур. Диагностическая гистероскопия выполнялась через 12 мес после процедуры. Гистероскопическая картина была представлена атрофией эндометрия на фоне отсутствия облитерации полости матки. Побочные эффекты были отмечены в 14 наблюдениях и заключались в слабо и умеренно выраженном болевом синдроме во время и непосредственно после сеанса ФДТ, что потребовало назначения ненаркотических анальгетиков в течение 12 ч после операции. В 3 случаях имело место повышение температуры до субфебрильных цифр на 2-е сут после операции, что потребовало профилактической антибактериальной терапии.

Выводы. Фотодинамическая деструкция эндометрия обладает рядом преимуществ в сравнении с другими малоинвазивными хирургическими методами, в частности, позволяет высокоселективно удалять функциональный и базальный слои слизистой оболочки матки, не приводя впоследствии к облитерации полости матки. Кроме этого, методика проведения процедуры не требует анестезиологического пособия, что делает возможным ее использование в амбулаторных условиях, что особенно важно у пациенток,отягощенных различной экстрагенитальной патологией, являющейся противопоказанием к гормональному или хирургическому лечению.

И. Г. Меерович¹, М. А. Грин², А. Г. Ципровский²,
Г. А. Меерович³, Н. А. Оборотова¹, В. Б. Лощенов³,
А. Ю. Барышников¹, А. Ф. Миронов²
**ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ ИНФРАКРАСНЫЙ
ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОР НА ОСНОВЕ
БАКТЕРИОХЛОРОФИЛЛА А**

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

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

³ЦЕНИ институт общей физики РАН, Москва

Для природного бактериохлорофилла *a* и его производных характерно интенсивное поглощение в ближней ИК-части спектра в интервале 760–830 нм, что позволяет рассматривать эти соединения в качестве перспективных фотосенсибилизаторов (ФС) для фотодинамической терапии (ФДТ) рака, особенно для пигментированных новообразований и опухолей большого объема.

В настоящей работе изучено одно из соединений этого ряда – метиловый эфир оксима N-метоксицикломида бактериохлорофилла *p* (ФС-1) с интенсивной Q-полосой при 805 нм.

Исследуемый бактериохлорин был получен по ранее разработанной методике. Для инъекций бактериохлорин солюбилизировался с помощью кремофора. Были использованы мыши F₁ с опухолью Эрлиха (ELD), перевитой внутримышечно, и подкожно перевитым лимфолейкозом P388 через 5 дней после перевивки, а также мыши BDF₁ с перевитой внутримышечно меланомой B16 через 7 дней после перевивки. Для ФДТ использовался лазер «ЛФД-800-01-Биоспек» с длиной волны излучения 797 нм, для исследования *in vivo* поглощения ФС-1 в биологической ткани, оценки динамики и селективности его накопления в опухоли – метод спектроскопии диффузного рассеяния.

При исследованиях на животных было показано, что спектральный максимум полосы поглощения бактериохлорофилла в опухоли лежит в диапазоне 790–795 нм. ФС обладает невысокой селективностью накопления в опухоли, не превышающей 1,5–2. Максимальная концентрация ФС в опухоли достигается в интервале 10–90 мин от момента введения. Из нормальной ткани ФС выводится достаточно быстро, за 5–8 ч его концентрация спадает до пределов возможности аппаратного контроля. ФДТ на всех используемых моделях опухолей проводилась через 10–15 мин после введения в течение 20 мин при плотности мощности 300 мВт/см², доза облучения составляла 360 Дж/см². При этом на мышках F₁ с опухолью Эрлиха (ELD) и лимфолейкозом P388 были достигнуты значения коэффициента торможения роста опухолей более 80 %, а на мышках BDF₁ с меланомой B16 превысили 90 %. Увеличение продолжительности жизни мышей BDF₁ с меланомой B16 после ФДТ составило 61 %.

Метиловый эфир оксима N-метоксицикломида бактериохлорофилла *p* является высокоэффективным инфракрасным фотосенсибилизатором.

Работа канд. биол. наук И. Г. Мееровича поддержана грантом Президента Российской Федерации для молодых ученых-кандидатов наук МК-6258.2006.4.

А. А. Михайловская, Н. В. Бурмистрова, М. А. Каплан
**СОЧЕТАННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ
ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОГО ЛИЗИСА И
ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

ГУ медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Цель исследования. Изучение возможности сочетания электрохимического лизиса (ЭХЛ) и фотодинамической терапии (ФДТ) для достижения полной резорбции саркомы М-1 у крыс при использовании минимальных параметров обоих методов.

Материалы и методы. Исследования были проведены на 32 беспородных крысах массой 175–200 г с перевитой подкожно саркомой М-1. Опытные животные были разделены на 4 группы: 1-я – ЭХЛ через сутки фотолон в дозе 2,5 мг/кг через 30 мин ФДТ (6 крыс); 2-я – фотолон в дозе 2,5 мг/кг через 10 мин ЭХЛ через 10 мин ФДТ (11 крыс); 3-я – ЭХЛ сразу внутритканевое введение фотолон в дозе 2,5 мг/кг (8 крыс) с последующей ФДТ; 4-я – контроль (9 крыс). Фотолон вводили однократно внутривенно в дозе 2,5 мг/кг или обкалывали опухоль из расчета ½ объема. ФДТ проводили однократно на лазерном терапевтическом аппарате «Аткус-2» P₅=0,54 Вт/см², λ 662 нм, E 300 Дж/см². Диаметр поля облучения во всех случаях составлял 2 см. ЭХЛ проводили на аппарате «Soring». Электроды вводили в

опухоль горизонтально под основание на расстоянии друг от друга 10 мм. Заряд между электродами в ткани составлял 12 Кл.

Результаты. Исследование динамики накопления фотолон в опухоли и здоровой ткани показало, что накопление препарата зависит от интервала времени и последовательности проведения ЭХЛ и введения фотолон. При введении фотолон за 20–30 мин до ЭХЛ наблюдали значительное накопление сенсибилизатора в тканях, в то время, как введение ФС после проведенного ЭХЛ вне зависимости от временного интервала не приводит к достаточному накоплению препарата в тканях. Максимальное накопление фотолон в опухолевой ткани по отношению к здоровой отмечали через 1 ч после введения препарата. Таким образом, экспериментальное исследование необходимо строить по следующей схеме: введение фотолон, через 20–30 мин ЭХЛ и фотодинамическая терапия опухоли через 1 ч после введения ФС. Предложенные схемы лечения статистически значимо снижают прирост саркомы М-1 на всех сроках наблюдения. Процент полной регрессии опухоли при проведении ЭХЛ за сутки до введения фотолон с последующей через 30 мин ФДТ к концу срока наблюдения составил 60 %. Введение фотолон за 10 мин до ЭХЛ с последующей через 30 мин ФДТ приводит к полной резорбции саркомы в 100 % случаев. При внутритканевом введении фотолон полную регрессию опухоли отмечали только в 33 % случаев. Однако коэффициент абсолютного прироста опухоли статистически достоверно ниже коэффициента контрольной группы. Такой результат, очевидно, вызван неравномерным распределением препарата в ткани, в связи с этим наблюдали продолженный рост опухоли.

Выводы. Таким образом, сочетание ЭХЛ и ФДТ позволяет добиться полной резорбции опухолевого узла при использовании минимальных параметров обоих методов.

Н. Б. Морозова¹, А. Д. Плютинская¹, Р. И. Якубовская¹,
Т. А. Кармакова¹, А. В. Феофанов³, В. И. Чиссов¹,
Е. А. Лукьянец², В. М. Негримовский², О. А. Южакова²,
Г. Н. Ворожцов²

**ПОЛОЖИТЕЛЬНО ЗАРЯЖЕННЫЕ
ФТАЛОЦИАНИНЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ
АГЕНТЫ ДЛЯ ФДТ**

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

²ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Москва

³Институт биоорганической химии им. акад. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва

Цель исследования. Изучение *in vitro* и *in vivo* фотондущиванной активности холиновых производных фталоцианина цинка.

Материалы и методы. Использовались следующие положительно заряженные производные фталоцианина цинка: PzZn(CH₂NMe₂CH₂CH₂NMe₂)₈Cl₈-октакис(N-(2-диметиламино)этил-N,N-диметиламмониометил) фталоцианин цинка октахлорид (PzZnR1); PzZn((CH₂N(CH₂CH₂OH))₃)₈Cl₈-октакис(N,N,N-трис(2-гидроксиэтил)аммониометил) фталоцианин цинка октахлорид (PzZnR2); PzZn(CH₂NMe₂CH₂CH₂NMe₂)₈Cl₈I₈-октакис(N-(2-триметиламмонио)этил)-N,N-диметиламмониометил) фталоцианин цинка октахлорид октаиодид (PzZnR3); ZnPcHolm₈ – октакис[N-(2-гидроксиэтил)-N,N-диметиламмониометил] фталоцианин цинка октахлорид (PzZnR4).

In vitro эксперименты были выполнены на культуре опухолевых клеток человека: эпидермоидной карциноме гортаноглотки человека (Hep2).

Оценку выживаемости клеток проводили как визуально, отмечая с помощью световой микроскопии морфологические изменения клеток, так и колориметрическим методом с использованием МТТ-теста. Биологически значимым эффектом считали ингибирование роста клеток в культуре более, чем на 50 %.

In vivo эксперименты были выполнены на мышках с опухолями различного гистогенеза: (LLC, S37, B16, C26). Распределение красителя в органах и тканях изучали методом локальной спектрофлуориметрии (органы и ткани) и конфокальной микроскопии (внутри ткани). ФДТ проводили на 6–7-й день роста опухоли при облучении светодиодным источником (λ_{max}=685 нм). Критериями оценки противоопухолевого эффекта ФДТ являлись торможение роста опухоли (ТРО), увеличение продолжительности жизни (УПЖ) и критерий излеченности (Ки).

Результаты. Все изученные положительно заряженные производные фталоцианина цинка были активны в системе *in vitro*: ИК₅₀ варьировалась от 0,69±0,4μМ до 0,2±0,1μМ. Фотоактивность увеличивалась в ряду: ZnPcR4>PcZnR3>PcZnR1>PcZnR2. Холиновое производное PcZnR4, названное холосенс, обладало лучшими фотобиологическими, физическими, химическими свойствами. Оно было изучено в системе *in vivo*. Опухоли C26, LLC, S37 и B16 в одинаковой степени накапливали PcZnR4. Максимальное значение Фн зависит от времени после введения. Во всех опухолях Фн PcZnR4 увеличивается в течение 30 мин, а затем достаточно быстро снижается. У животных с перивисными опухолями различного генеза установлена высокая противоопухолевая эффективность при использовании оптимальной дозы и интервала Δt (ТРО 51,4–98,6 %, УПЖ 7,3–91,4 %, Ки 0–66,7 % в зависимости от опухоли). Методом КОМИРСИ показано, что холосенс быстро и эффективно проникает в опухолевый узел (LLC). Его накопление в опухолевых клетках выше, чем в нормальном эпидермисе и мышце, однако ниже, чем в стенке кровеносных сосудов в первые минуты после введения.

Выводы. Холиновое производное фталоцианина цинка – перспективный фотосенсибилизатор для дальнейшего изучения и разработки на его основе препарата для ФДТ.

В. Е. Олюшин, А. В. Комфорт, А. Ю. Улитин

НОВЫЙ СПОСОБ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

*Российский нейрохирургический институт
им. проф. А. Л. Поленова, Санкт-Петербург*

Задачи исследования. Фотодинамическая терапия – признанный способ лечения глиом головного мозга. Недостатком метода является то обстоятельство, что основная часть клеток перифокальной области глиом, являющаяся непосредственным объектом фотодинамической терапии, в силу особенностей метаболизма находится в условиях гипоксии, а эффект воздействия находится в прямой зависимости от концентрации кислорода в биологической среде. Изучался эффект фотодинамической терапии в условиях контролируемой гипероксии.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов лечения 15 больных доброкачественными и злокачественными глиомами полушарий большого мозга, которым применялась фотодинамическая терапия с использованием фотосенсибилизатора фотодитазин (0,5 мг/м²) на фоне контролируемой гипероксемии. Последняя достигалась к моменту облучения ложа опухоли (150 Дж/см²) за счет увеличения парциального напряжения кислорода во время искусственной вентиляции легких. Источником облучения служил полупроводниковый лазер «Аткус-2» мощностью до 2 Вт и длиной волны излучения 660 нм. Контрольную группу составили 20 больных, которым фотодинамическая терапия проводилась по стандартной методике (без гипероксемии).

Результаты. У больных с доброкачественными глиомами (7 человек) на протяжении периода наблюдения (35 мес) рецидивов не отмечено. Среди 8 пациентов со злокачественными глиомами (глиобластома, анапластическая астроцитома) безрецидивный период был на 2 мес длиннее, чем в контрольной группе.

Выводы. Фотодинамическая терапия в сочетании с искусственной контролируемой гипероксемией – более эффективный способ, чем стандартный вариант методики, и может занять свое место в комплексной терапии не только опухолей головного мозга, но и более широкого спектра онкологических заболеваний.

В. Е. Олюшин, А. В. Комфорт, А. Ю. Улитин КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОТЕЧЕСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ ФОТОДИТАЗИН

*Российский нейрохирургический институт
им. проф. А. Л. Поленова, Санкт-Петербург*

Задачи исследования. Результаты лечения глиом головного мозга остаются неудовлетворительными. Фотодинамическая терапия является одним из компонентов их комплексной терапии. Изучались результаты нового интраоперационного способа фотодинамического лечения глиом с применением фотосенсибилизатора фотодитазин. Сущность способа заключается в поэтапном фокусированном облучении пораженных участков мозга на отдалении от основного узла после облучения ложа опухоли рассеянным лазерным пучком.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов лечения 47 больных глиомами полушарий большого мозга за период 2001–2006 гг. Возраст пациентов колебался от 19 до 65 лет. Мужчин было 25, женщин – 22. 1-я группа (n=30) включала больных с первичными глиомами различной степени анаплазии; 2-ю группу (n=17) составили пациенты с продолженным ростом глиом, оперированные повторно. В качестве фотосенсибилизатора использовался отечественный препарат группы хлоринов еб 2-го поколения фотодитазин в дозе 50 мг. Источником облучения служил опытный образец полупроводникового лазера «Аткус-2» мощностью до 2Вт и длиной волны излучения 660 нм.

Результаты. Длительность безрецидивного периода для больных с первичными доброкачественными глиомами составила 52±5,5 мес, для больных со злокачественными глиомами – 22,5±3,8 мес. У пациентов с продолженным ростом доброкачественных глиом безрецидивный период был 35,2±3,2 мес, анапластических – 11,8±2,3. Уровень качества жизни за период наблюдения равнялся 80–90 баллам по шкале Карновского.

Выводы. Фотодинамическая терапия – эффективный, безопасный и доступный метод в комплексном лечении глиальных опухолей, позволяющий увеличить безрецидивный период заболевания при удовлетворительном качестве жизни больных.

В. Ю. Петровский, В. А. Титова ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ФОТОЛОН ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

Российский научный центр рентгенодиологии, Москва

Цель исследования. Определение эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) с применением препарата фотолон в самостоятельном и комбинированном лечении у больных плоскоклеточным раком различных локализаций.

Материалы и методы. Специальное лечение проведено 11 больным с опухолями различных локализаций с применением лазерного аппарата «ЛАЗОН-ФТ» и фотосенсибилизатора фотолон. Проведено 12 сеансов ФДТ. Возраст больных варьировал от 38 до 78 лет. По нозологиям больные распределились следующим образом: рак кожи – 2, рак пениса – 1, рак языка – 1, рак дна рта – 2, рак влагалища и рак шейки матки – по 1 больной, рак вульвы – 3 больных. Всем больным был установлен морфологический диагноз плоскоклеточный рак. Среди перечисленных больных 7 пациентов с рецидивными новообразованиями. Большинству больных (6) проведена ФДТ с фотолоном в рамках самостоятельного лечения из-за ограничения применения других методов, учитывая предыдущие методы лечения (ВПГТ, ДГТ). У 5 – лечение проведено в рамках комбинированного с применением полихимиотерапии и дистанционной гамма-терапии.

Результаты. Непосредственные результаты оценивались через 1,5 мес после завершения лечения. Полная регрессия отмечена у 10 больных, частичная – у 1. Сроки наблюдения за больными на данный момент составляют от 3 до 18 мес. Фототоксичности от применения фотолона мы не выявили ни у одного пациента. Болевой синдром при проведении сеанса ФДТ был слабый, всем больным перед сеансом ФДТ проводилась премедикация. Отек и гиперемия кожи или слизистой оболочки в зоне облучения отмечались у большинства больных. При лучевой терапии отмечались стандартные реакции в виде лучевого эпителиита 1–2 ст. по ВОЗ, которые проходили в сроки 14–21 день по завершении гамма-терапии. Больным проводилась симптоматическая терапия лучевого эпителиита. У 1 больного отмечалась химиотоксичность 1-й степени по СТНС после курса полихимиотерапии. Все пациенты находятся на динамическом наблюдении и обследовании.

Выводы. Применение ФДТ с препаратом фотолон в самостоятельном плане и многокомпонентных программах лечения с первичными опухолями и рецидивами заболевания с сопутствующей соматической патологией эффективно при плоскоклеточном раке кожи, полости рта и наружных половых органов.

Г. В. Пономарев

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНОГО ХЛОРОФИЛЛА А

ГУ НИИ БМХ РАМН, Москва

ООО «ВЕТА-ГРАНД», Москва

В докладе проанализировано современное состояние разработки фотосенсибилизаторов (ФС) в России для фотодинамической терапии (ФДТ), исходя из природных источников, содержащих хлорофилл а.

В результате последних исследований показано, что хлорин еб, используемый в качестве основного активного вещества при создании отечественного препарата фотодитазин, обладает максимальной фотодинамической активностью среди ближайших структурных производных хлорофилла а, которые возможно синтезировать с минимальными экономическими затратами. и разработать удовлетворительный технологический регламент его производства.

Поэтому в ближайшие несколько лет можно ожидать лишь появления на рынке лекарственных препаратов в виде новых лекарственных форм фотодитазина, а также некоторых производных по винильному заместителю или остатку пропионовой кислоты хлорина еб.

Весьма перспективным может оказаться создание липосомальных (наносомальных) форм ФС на базе хлорина еб, феофитина а, феофорбида а, пурпурина и других минимально измененных химическими методами производных хлорофилла а.

Получение металлокомплексов (например, Pd) – новое направление, до настоящего времени мало изученное, но весьма перспективное не только для создания новых ФС, но и для разработки весьма чувствительных биосенсоров и диагностических средств.

Ю. А. Рагулин, М. А. Каплан, В. Н. Медведев, В. Н. Капину

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРАМИ ХЛОРИНОВОГО РЯДА В ЛЕЧЕНИИ ЦЕНТРАЛЬНОГО РАКА ЛЕГКОГО

ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Цель исследования. Оценить непосредственные клинические, рентгенологические и эндоскопические результаты фотодинамической терапии (ФДТ) с фотосенсибилизаторами хлоринового ряда больным центральным раком легкого.

Материалы и методы. В клинике ГУ МРНЦ РАМН проведена ФДТ 40 больным центральным раком легкого. За 2 ч до процедуры им внутривенно капельно вводился фотосенсибилизатор хлоринового ряда (фотолон, фотодитазин) в дозе 0,7–1,9 мг/кг. Для ФДТ использовали лазерные терапевтические установки, мощность подаваемой дозы составляла от 0,4 Вт до 1,6 Вт, плотность энергии лазерного излучения 100–300 Дж/см². Эндоскопические процедуры выполняли с помощью видеоинформационной системы OLYMPUS EVIS Exera 160.

Результаты. К настоящему моменту непосредственные результаты удалось оценить у 26 больных. При бронхоскопии через 5–7 дней у 7 (26,9 %) больных отмечалось поверхностное повреждение опухоли, у 17 (65,4 %) – выраженный некроз опухолевой ткани, у 3 из них повреждение окружающей здоровой ткани, у 2 больных реакции со стороны опухолевой ткани не наблюдалось. При этом же исследовании, выполненном 22 больным через месяц после ФДТ, у 14 (63,6 %) произошла полная регрессия экзофитного компонента опухоли, у 6 (27,3 %) отмечалось уменьшение опухолевого очага, у 2 уменьшения опухоли не выявлено. Клинически реализация эффекта фотодинамической терапии проявлялась в полном прекращении кровохарканья у больных, уменьшение кашля отметили 10 (83 %) из 12 больных, уменьшение одышки – 8 (66,7 %) из 12 больных, имевших данные симптомы. Положительная рентгенологическая динамика в виде разрешения ателектаза и устранения вентиляционных нарушений отме-

чалась в 67 % случаев. Значимых различий в эффективности применения фотосенсибилизаторов не было.

Выводы. ФДТ с фотосенсибилизаторами хлоринового ряда (фотолон, фотодитазин) может быть эффективно применена в лечении центрального рака легкого как самостоятельно с паллиативной целью, так и в сочетании с радио- и/или химиотерапией с целью улучшения результатов комбинированного лечения. ФДТ должна более широко применяться для лечения остаточных и рецидивных опухолей, а также при невозможности проведения радио- и/или химиотерапии.

Т. А. Савельева, А. А. Стратонников, К. Г. Линьков,

В. Б. Лощенов

СИСТЕМА ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ ЛАПАРОСКОПИИ В БЛИЖНЕЙ ИК ОБЛАСТИ

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

Задача исследования состояла в разработке системы регистрации изображения собственной и индуцированной флюоресценции тканей в ближней ИК области с помощью цветной камеры, которая также могла бы использоваться для наблюдения изображения в белом свете во время одного сеанса лапароскопии.

Была разработана схема ввода лазерного излучения в осветительный канал лапароскопа. Использовались 2 источника света: галогеновая лампа для наблюдения изображения в отраженном белом свете и диодный лазер с длиной волны 635 нм мощностью 1 Вт для наблюдения флюоресцентного изображения.

Для регистрации флюоресценции изображение регистрируется цветной ПЗС-камерой с установленным перед матрицей фильтром КС-19. Переход от режима флюоресценции к режиму наблюдения в отраженном свете осуществляется путем смены фильтра в оптическом адаптере перед камерой.

Программное обеспечение позволяет автоматически перейти к обработке цветного сигнала при повышении среднего уровня яркости изображения, получаемого с камеры. В режиме флюоресценции сигнал со всех цветовых каналов суммируется и преобразуется в сигнал яркости, который подвергается сглаживанию и контрастированию, что позволяет повысить чувствительность цветной камеры в ближней ИК области.

В. П. Сажин, Д. Л. Коган, В. А. Юрищев ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БРЮШИНЫ: ПЕРВЫЙ ОПЫТ

МУЗ «Новомосковская городская клиническая больница»

Задача исследования. Разработать методику выполнения ФДТ брюшины.

Материалы и методы. ФДТ проведена 3 больным с метастатическим поражением брюшины. В 1-м случае ФДТ выполнена пациентке 44 лет с рецидивирующим раком яичников в стадии T₃N₀M₀. 2-й больной в возрасте 33 лет был с диагнозом рак желудка T₃N₂M₁. Химиотерапия в обоих случаях оказалась неэффективной, в результате чего была проведена ФДТ. В 3-м случае у больного 40 лет был выявлен рак печеночного изгиба ободочной кишки T₃N₂M₁. Выполнена ФДТ с последующей правосторонней гемиколэктомией.

У всех больных на дооперационном этапе был выявлен тотальный канцероматоз брюшины. Количество метастатических очагов составляло от 50 до 100, размер – 0,5–1,5 см. Асцит наблюдался у всех больных в количестве 100–200 мл. Гистологически в 2 случаях был выявлен железистый рак, в 1 случае – ретроперитонеальный.

Всем больным проведена лапароскопическая ФДТ под интубационным наркозом. В качестве фотосенсибилизатора применялся фотогем в дозе 200мг. Использовали лазер на парах золота «МЕТАЛЛА3-З», лапароскопическую видеосистему фирмы DUFNER. Облучение проводилось посредством световода с цилиндрическим диффузором 1,0 см.

Результаты. После ФДТ отмечался отек и тугоelasticость париетальной брюшины, скудное плазматическое отделяемое. Болевой синдром был умеренным, купировался ненаркотическими анальгетиками. Лапароскопический доступ при ФДТ создает возможность подвести световод ко всем труднодоступным участкам брюшной полости, существенно уменьшает операционную травму. Время проведения операции составило 2,5–3 ч. Интраоперационных осложнений не было. В послеоперационном периоде 1 больная умерла на 21-е сут от сердеч-

но-сосудистой недостаточности. На вскрытии визуально метастатические очаги не определялись. Только прицельное гистологическое исследование выявило клетки аденокарциномы. При неоперабельном раке желудка эффекта от ФДТ выявлено не было. На контрольной лапароскопии отмечен продолженный рост метастазов, нарастание асцита. 3-й больной с диагнозом рак толстой кишки жив в течение 8 мес без признаков рецидива.

Таким образом, из 3 случаев ФДТ оказалась эффективной в 2 при удаленной опухоли, причем асцит также был купирован.

Выводы. ФДТ при канцероматозе брюшины возможна с лапароскопическим доступом. ФДТ эффективна при метастатическом поражении брюшины в плане комплексной терапии, однако показания и режимы проведения требуют дальнейших исследований.

О. А. Скугарева, И. С. Стиченко, М. А. Каплан
**ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ
 ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ
 САРКОМЫ М1**

ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Цель исследования. Разработать методику и оценить эффективность интерстициальной фотодинамической терапии (ИФДТ) в экспериментальных условиях.

Материалы и методы. Работа выполнена на 98 беспородных крысах (самках) с перевитой подкожно в область бедра саркомой М1, которым проводилась ИФДТ. При помощи иглы с мандреном диффузора с длиной активной части 1–2 см вводились непосредственно в опухоль, после чего проводилось облучение. Использовалось лазерное излучение ($\lambda=662$ нм) с мощностью на выходе (р) 200 и 300 мВт, время облучения (t) 13; 20 и 26 мин. В качестве фотосенсибилизаторов применялись ФС хлоринового ряда в дозе 5 мг/кг, введенные внутривентриально. Облучение проводили через 1,5–2 ч после введения препарата на лазерных аппаратах «Аткус-2» и «Латус-0,4». Эффект фотодинамической терапии оценивали на 21-е сут после сеанса ФДТ по следующим критериям: процент животных с полной регрессией опухоли, коэффициент абсолютного прироста опухоли для животных с продолженным ростом опухоли (К).

Результаты. В группе животных со средним объемом опухоли 0,3 см³ использовался 1 световод с активной частью диффузора 1 см. При облучении с р=300 мВт и t=13 мин полная регрессия опухоли получена в 55 % случаев, К составил 17,65 (69,3 в контрольной группе). Увеличение времени облучения до 26 мин дало полную регрессию опухоли у 66% животных и значительное снижение К до 0,86 (69,3 в контроле). Уменьшение р до 200 мВт при t=20 мин привело к увеличению количества животных с полной регрессией до 86%, К составил 5,48 (в контроле 46,9). В группе животных со средним объемом опухоли 0,4–0,5 см³, пролеченных с использованием лазерного облучения р=300 мВт и t=13 мин, полных регрессий получено не было, а К составил 6,44 (в контроле 46,9). При увеличении времени до 26 мин полная регрессия отмечена у 30 % животных, хотя К не уменьшился и составил 6,2 (в контроле 46,9). И, наконец, группе животных со средним объемом опухоли 0,7–0,8 см³ параллельно вводили 2 световода с активной частью диффузора 2 см, р=200 мВт, t=20 мин. Полная регрессия была достигнута в 100 % случаев.

Выводы. ИФДТ эффективна при лечении саркомы М1 с использованием относительно небольшой плотности энергии лазерного облучения. Уменьшение плотности энергии лазерного излучения с 300 до 200 мВт приводит к увеличению процента животных с полной регрессией опухоли. Применение 2 диффузоров позволяет эффективно пролечивать животных с опухолями относительно большого размера.

*З. С. Смирнова¹, Л. М. Борисова¹, М. П. Киселева¹,
 Г. А. Меерович², Е. А. Лукьянец³, Г. Н. Ворожцов²*
**ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
 ИССЛЕДОВАНИЙ ДИНАМИКИ
 НАКОПЛЕНИЯ ФОТОСЕНСА
 В ОПУХОЛИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
 R3327 MATLYLU КРЫС**

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

²ЦЕНИ институт общей физики им. А. М. Прохорова РАН, Москва

³ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Москва

Введение. Фотодинамическая терапия (ФДТ) рака простаты имеет большие перспективы применения. Эффективность ФДТ в значительной степени зависит от концентрации фотосенсибилизатора в опухоли. Настоящая работа посвящена исследованию накопления фотосенсибилизатора фотосенс в перевиваемой опухоли простаты R3327 MatLyLu крыс и оценке селективности его накопления по сравнению с окружающими органами и тканями.

Материалы и методы. Исследования проводились на крысах-самцах линии Sorengahen массой 250 г. Опухоль R3327 MatLyLu (РПЖ) перевивали ортотопически по 500×10³ опухолевых клеток в 5 мкл среды RPMI-1640. На 11-й день после перевивки средний объем опухолей составлял более 1,3 см³. Фотосенс вводили внутривенно в хвостовую вену в дозе 2 мг/кг. Уровень накопления фотосенса оценивался спектрально-флуоресцентным методом с использованием спектроанализатора «ЛЭСА-01-Биоспек». Волоконный катетер спектроанализатора подводился к исследуемым органам животного через небольшой разрез брюшины. Кроме простаты и расположенных рядом внутренних органов, исследовалась для сравнения также кожа и губы животного.

Результаты. Исследования показали, что уровень накопления фотосенса в ткани опухоли предстательной железы R3327 MatLyLu через 24 ч после введения препарата в 4–6 раз превышает накопление в немалигнизированной части простаты и семенниках, в 3–5 раз превышает накопление в мочевом пузыре и в 2–4 раза – в коже животного. Кроме того, следует подчеркнуть, что уровень накопления фотосенса продолжает расти до 48 ч наблюдения, а затем постепенно начинает снижаться.

Выводы. Значительное накопления в опухоли простаты и высокая селективность по отношению к прилегающим органам и коже делает перспективным использование фотосенса для разработки методики ФДТ опухолей простаты.

*А. Б. Соловьева¹, А. В. Иванов²,
 А. Г. Коноплинников³, Н. С. Мелик-Нубаров⁴,
 Т. М. Жиентаев⁴, Н. Н. Глаголев¹,
 Г. В. Пономарев¹*

**ВЛИЯНИЕ АМФИФИЛЬНЫХ ПОЛИМЕРОВ
 НА ЦИТОТОКСИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
 ФОТОДИТАЗИНА**

¹Институт химической физики им. Н. Н. Семенова РАН, Москва

²ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

³ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

⁴МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва

Метод фотодинамической терапии (ФДТ) рака заключается во введении в организм человека туморотропного тетрапиррольного фотосенсибилизатора (ТФС), который накапливается на липидном биослое опухолевых клеток и под действием видимого света активирует кислород воздуха до возбужденного синглетного ¹O₂ состояния. Синглетный кислород окисляет клеточные компоненты и инициирует каскад процессов, приводящих к гибели опухолевых клеток. Однако степень воздействия ТФС на клетки остается невысокой, поскольку время жизни ¹O₂ в клетке не превышает 10 мкс. Кроме того, накопление достаточной концентрации ТФС в очаге поражения обычно сопровождается его высоким содержанием во всем организме, что является причиной длительного фототоксического эффекта. Поэтому снижение доз препаратов ФДТ является важной задачей дальнейшего развития ФДТ.

В данной работе показано, что комплексообразование некоторых амфифильных полимеров (АП) с водорастворимыми ТФС димегином и фотодитазином повышает эффективность воздействия этих ТФС на опухолевые клетки в 10 и более раз. При этом методом флуоресцентной спектроскопии было показано, что присутствие используемых АП не повышает содержания ФД в клетках. Кроме того, предварительное экспонирование комплексов ТФС-амфифильный полимер с опухолевыми клетками не приводило к повышению эффективности ТФС. Это свидетельствует о воздействии комплекса ТФС-полимер на опухолевые клетки именно в момент освещения. Возможно, изученные амфифильные полимеры, локализуясь на дефектах, образовавшихся в клеточных мембранах в результате повреждающего действия синглетного кислорода, препятствуют регенерации клеток, что приводит к повышению эффективности воздействия комплексов ТФС-полимер.

А. А. Стратонников

К ВОПРОСУ О ДОЗИМЕТРИИ ПРИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ: СВЕТ, ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОР, КИСЛОРОД

ЦЕИИ институт общей физики им. А. М. Прохорова РАН, Москва

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – эффективный метод лечения рака и других заболеваний путем избирательного воздействия света на фотосенсибилизатор (ФС) в пораженных тканях. Предполагают, что эффективность разрушения связана с образованием синглетного кислорода при взаимодействии возбужденных светом молекул ФС с молекулярным кислородом. Таким образом, разрушающий эффект будет пропорционален скорости образования синглетного кислорода, которая, в свою очередь, зависит от интенсивности света, концентрации ФС и наличия молекулярного кислорода в тканях. Для светового воздействия обычно используются лазеры в диапазоне от 600 до 800 нм, где глубина проникновения света в биологические ткани максимальна. Типичные плотности мощности светового облучения составляют 50–400 мВт/см², а световые дозы 50–300 Дж/см².

Большое значение в ФДТ имеет дозиметрия. Простейший подход к ней, который используется в настоящее время в клинике, включает в себя следующие 3 основные составляющие: доза введения ФС, измеряемая в миллиграммах на килограмм веса тела; временной промежуток между введением ФС и световым воздействием (время накопления) и световая доза. Однако окончательный эффект, как было сказано выше, определяется концентрацией генерированных фотоактивных продуктов, основным из которых для большинства ФС является синглетный кислород. Связь между параметрами простейшего протокола ФДТ и концентрацией фотоактивных продуктов довольно сложна и требует знания множества дополнительных факторов, таких, как оптические свойства тканей (коэффициент поглощения и редуцированный коэффициент рассеяния), концентрация ФС в тканях, плотность дозы светового воздействия, степень оксигенации тканей. Поэтому физические аспекты данной проблемы очень важны для подбора оптимальной тактики лечения и надлежащего контроля. Возможно также, что более перспективный подход к данной проблеме связан с неявной дозиметрией, суть которой заключается в контроле какого-нибудь свойства ткани, коррелирующего с окончательным биологическим эффектом. В качестве контрольного свойства может, в частности, выступать флуоресценция самого ФС или дополнительного маркера, а также собственная флуоресценция тканей.

В данной работе будет приведен обзор различных подходов к вопросу о дозиметрии при фотодинамической терапии.

В. Ю. Тимошенко¹, Л. А. Осминкина¹,

А. С. Воронцов¹, Т. Ю. Базыленко¹,

П. К. Кашикар¹, А. А. Кудрявцев²,

С. С. Сухарев³, И. В. Решетов³, Д. Ковалев⁴

КРЕМНИЕВЫЕ НАНОКРИСТАЛЛЫ КАК ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ АКТИВНОГО КИСЛОРОДА ДЛЯ БИМЕДИЦИНСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ

¹МГУ им. М.В.Ломоносова, Москва,

²Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена

⁴Университет г. Бас, Великобритания

Кремниевые нанокристаллы (nc-Si), диспергированные в воде, были использованы для фотосенсибилизации процесса генерации активного кислорода. Эффективность фотосенсибилизации контролировалась по гашению экситонной фотолуминесценции nc-Si. *In vitro* эксперименты на раковых клетках фибробластов мыши продемонстрировали значительное (до 80 %) уменьшение их числа при контакте с фотовозбужденными nc-Si. Анализ ДНК клеток показал, что в присутствии фотовозбужденных nc-Si с концентрацией 0,1–0,5 г/л гибель клеток происходит по механизму апоптоза. Проведенные *in vivo* эксперименты на животных подтверждают гипотезу об апоптозном механизме влияния nc-Si на раковые опухоли. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования nc-Si в биомедицинских целях, в частности, для фотодинамической терапии рака.

В. Л. Филинов, А. М. Сдвижков, В. И. Борисов, А. М. Чабров, Н. В. Астахова, К. Ш. Пичугина

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ВУЛЬВЫ И ШЕЙКИ МАТКИ

Онкологический клинический диспансер №1 Департамента здравоохранения Москвы

Задача исследования. Оценка эффективности и безопасности фотодинамической терапии (ФДТ) как органосохраняющего лечения больных раком вульвы и раком шейки матки.

Материалы и методы. Больным раком вульвы 1–2а стадии проводилась ФДТ с препаратом фотосенс. Применялось дистанционное внутритканевое и контактное лазерное облучение длиной волны 670 нм в виде 1 сеанса под общим обезболиванием. Облучение проводилось на всю поверхность органа и дополнительно на зоны выявленных опухолей. Суммарная световая доза на область опухоли составила 300–500 Дж/см², плотность мощности 100–200 мВт/см². Больным с дисплазией III и раком *in situ* шейки матки ФДТ назначалась амбулаторно с препаратами аласенс или фотосенс (1–2 сеанса). Облучение проводилось лазерами с длинами волн 630 и 670 нм, соответственно используемому фотосенсибилизатору. Шейка матки облучалась дистанционно, канал – посредством диффузора. Суммарная световая доза была 100–200 Дж/см², плотность мощности – 100 мВт/см².

Результаты. ФДТ проведена 68 больным раком вульвы в возрасте от 31 до 89 лет, 74 % больных было старше 60 лет. В 65 % случаев была диагностирована стадия заболевания T₁N₀M₀, в 35 % – T₂N₀M₀. Клинически и по данным морфологического исследования в 93 % случаев при 1-й стадии процесса получена полная регрессия опухоли, при 2-й стадии – в 83 % случаев. В 3 % случаев имел место рубцовый стеноз в области преддверия влагалища, купированный последующей CO₂-лазерной деструкцией. Оценивался безрецидивный период у пациенток с полной регрессией опухоли после ФДТ, который составил: 5 лет – 14 больных, 4 года – 7 больных, 3 года – 13 больных, 2 года – 15 больных, 1 год – 10 больных, до года – 9 больных. ФДТ проведена 28 больным с различной патологией шейки матки в возрасте от 28 до 79 лет. 68 % больных было репродуктивного возраста. В результате лечения по данным морфологического исследования – полная регрессия процесса получена в 86 % случаев. Осложнений и побочных эффектов не было зарегистрировано. Больные наблюдаются в сроки от 3 до 14 мес.

Выводы. Фотодинамическая терапия – эффективный органосохраняющий метод в лечении больных злокачественными заболеваниями вульвы и шейки матки в начальной стадии процесса, что позволяет рекомендовать ее к более широкому применению в клинической онкогинекологии.

Е. В. Филоненко, В. В. Соколов, В. И. Чиссов ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РАННЕГО РАКА ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА: КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ МНИОИ ИМ. П. А. ГЕРЦЕНА

МНИОИ им. П. А. Герцена, Москва

Введение. По данным мировой статистики заболеваемость и смертность от рака за последние десятилетия неуклонно растет. По-прежнему отдаленные результаты при использовании различных методов лечения в значительной степени зависят от стадии опухолевого процесса, в связи с чем в последние годы разрабатываются и внедряются новые методы ранней диагностики, направленные на выявление бессимптомных, скрытых форм раннего рака различной локализации. Для этой категории пациентов все шире используются новые методы органосохраняющего и функционально-щадящего лечения, к которым относится фотодинамическая терапия (ФДТ).

Материалы и методы. В МНИОИ им. П. А. Герцена метод ФДТ для лечения больных ранним раком пищевода и желудка применяется с 1992 г. За истекший период ФДТ была выполнена для лечения 121 опухоли стадии T₁N₀M₀ у 116 больных ранним раком пищевода (48 больных/48 опухолей) и желудка (68/73). Для ФДТ используем отечественные фотосенсибилизаторы 4 различных классов: фототем (производное гематопорфинина), фотосенс (сульфированный фталоцианин алюминия), радахлорин (хлорин е6), аласенс (5-амино-

левулиновая кислота). Сеанс ФДТ опухолей полых органов выполняем под местной анестезией во время стандартного эндоскопического исследования с использованием гибких эндоскопов фирмы Olympus (Япония). При проведении сеансов ФДТ применяем отечественные диодные лазерные установки с длиной волны, соответствующей полосе поглощения каждого из фотосенсибилизаторов, доставляя излучение к опухоли кварцевыми световодами различных типов через рабочий канал эндоскопа. Эффективность ФДТ оцениваем через 1 мес после ФДТ на основании данных эндоскопического, морфологического, рентгенологического и УЗИ исследований. В последующем проводим регулярные динамические контрольные осмотры.

Результаты. В результате ФДТ 121 опухоли у 116 больных получена полная регрессия 90 очагов рака (74,4 %), частичная регрессия – 31 очагов (25,6 %). Рецидив в срок от 9 мес до 5 лет диагностирован у 7 пациентов (7,8 %): в группе больных начальным раком пищевода – у 4 (проведены повторные курсы ФДТ с полной регрессией 3 больных, с частичной – 1), в группе больных начальным раком желудка – у 3 (проведены повторные курсы ФДТ с полной регрессией 2 больных, с частичной – 1). Выбыли из наблюдения в срок от 1 до 4 лет в группах больных раком пищевода и раком желудка 8 и 17 больных соответственно, живы в срок от 1 до 11 лет – 23 и 37 пациентов соответственно, умерли в срок от 3 до 8 лет 17 и 14 больных соответственно. Причиной смерти явились: прогрессирование опухолевого процесса – у 14 (рак пищевода – 8, рак желудка – 6), прогрессирование первично-множественного синхронного рака другой локализации – у 3 (в группе больных раком пищевода – у 1, желудка – у 2), прогрессирование сопутствующих неопухолевых заболеваний – у 14 (в группе больных раком пищевода – у 8, желудка – у 6).

Выводы. Разработанные варианты фотодинамической терапии перспективны для лечения начальных форм рака пищевода и желудка и могут быть альтернативой хирургическому лечению, особенно у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией.

*И. В. Чернышев¹, О. И. Аполихин¹,
Д. В. Алтунин¹, Ю. В. Самсонов¹,
С. Г. Кузьмин², Г. Н. Ворожцов²*

АДЬЮВАНТНАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ С ПРЕПАРАТОМ ФОТОСЕНС ПОВЕРХНОСТНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

¹ФГУ НИИ урологии Росздрава, Москва

²ГУП «МНКЦ «Интермедбиофизхим», Москва

Цель исследования. Оценить эффективность фотодинамической терапии (ФДТ) с препаратом фотосенс в качестве адьювантной терапии поверхностного рака мочевого пузыря.

Материалы и методы. Метод ФДТ был применен 14 пациентам с переходно-клеточным раком мочевого пузыря в стадии T₁N₀M₀G₂ после трансуретральной резекции мочевого пузыря с противорецидивной целью. Пациенты были предупреждены о возможных побочных эффектах метода. Исследование не предлагалось пациентам, страдающим наследственной и приобретенной порфирией, повышенной кожной фоточувствительностью, печеночной и почечной недостаточностью.

Адьювантная ФДТ выполнялась через 1–1,5 мес после трансуретральной резекции по поводу поверхностного рака мочевого пузыря. Перед проведением ФДТ выполнялась контрольная обычная и флюоресцентная цистоскопия. При необходимости выполнялась щипковая и ТУР-биопсия. При отсутствии воспалительной картины, полной эпителизации послеоперационного рубца и наличии прозрачной среды пациентам выполнялся сеанс ФДТ. Препарат фотосенс вводился пациентам в дозе 0,8 мг/кг внутривенно-капельно за 24 ч до сеанса ФДТ. В асептических условиях без общего обезболивания, непосредственно перед сеансом ФДТ выполнялась анестезия уретры лидокаиномсодержащими гелями. Выполнялась цистоскопия. Полость мочевого пузыря заполнялась до полного расправления стенок физиологическим 0,9%-ным раствором натрия хлорида. Объем мочевого пузыря фиксировался в протоколе (в среднем 150–200 мл).

ФДТ выполнялась с использованием лазерной установки для ФДТ ЛФТ 675-01 «Биоспек» с оптико-волоконным цилиндрическим световодом. На протяжении всего сеанса контролировалось место установки диффузора и объем мочевого пузыря.

Плотность энергии за один сеанс лечения составила 15 Дж/см². Среднее время сеанса – 22 мин. 12 пациентов получили 1 сеанс, 2 пациента – 2 сеанса ФДТ. В последующем всем пациентам каждые 3 мес проводилось обследование: ультразвуковое исследование, цистоскопия в обычном и сине-фиолетовом свете, выполнение биопсии из области послеоперационного рубца и участков слизистой мочевого пузыря, подозрительных на рецидив рака.

Результаты. Срок наблюдения за пациентами не превышает 7 мес. Ближайшие рецидивы отсутствуют у всех пациентов. Побочные эффекты, зарегистрированные в процессе ФДТ, и осложнения не представляли угрозы для жизни больного. Во время проведения сеанса ФДТ у 5 (35,7 %) возникали неприятные либо болезненные ощущения над лоном, которые после прекращения процедуры проходили самопроизвольно, либо требовали приема анальгетиков. Системного и аллергического действия при внутривенном введении фотосенса выявлено не было.

Выводы. Метод может применяться в амбулаторной практике. В раннем периоде наблюдения рецидивов опухоли нет у всех пациентов. Отработка режимов ФДТ нуждается в дальнейшем изучении. Последующий мониторинг за пациентами позволит определить эффективность предлагаемого метода и дать практические рекомендации по его использованию.

*Д. М. Язудаев¹, А. Е. Сорокатый¹, А. В. Гейнци²,
М. В. Маркова¹*

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ ФОТОДИТАЗИНОМ

¹Городская клиническая больница №51, Москва

²ФГУ «Государственный научный центр лазерной медицины» Росздрава, Москва

Введение. Одно из часто встречающихся заболеваний мужчин пожилого возраста – доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ). Лечение ДГПЖ и сегодня остается актуальным вопросом современной урологии. Единственным радикальным методом лечения данного заболевания остается оперативный метод, использование которого сопряжено с высоким риском осложнений во время операции и в послеоперационном периоде. В связи с этим все большее внимание уделяется внедрению в практику современных малоинвазивных методик. Одна из них – фотодинамическая терапия (ФДТ). Это – медицинская технология, основанная на фотохимической реакции, катализатором которой является кислород, активированный энергией лазерного излучения, сконцентрированной фотосенсибилизатором. Незначительное количество сообщений об использовании ФДТ для лечения заболеваний предстательной железы обусловлено отсутствием данных о накоплении, распределении и выведении фотосенсибилизатора из гиперплазированной ткани ПЖ, оптимального способа доставки лазерной энергии к железе, а также четких дозиметрических протоколов.

Материалы и методы. ФДТ была проведена 30 мужчинам с аденомой предстательной железы с клиническими проявлениями заболевания. Возраст пациентов колебался от 58 до 79 лет (M=70,53; m±0,81).

Опрос жалоб по системе I-PSS показал выраженность симптоматики и составил M=22,6; m±1,06 баллов. Качество жизни пациентов – L было низким (M=4,33; m±0,13). Объем аденомы предстательной железы варьировал от 35 см³ до 164 см³ (M=69,5; m±5,98 см³). Объем остаточной мочи – M=159,2; m±24,2 см³. У всех пациентов отмечались сниженные уродинамические показатели. В частности, максимальная скорость потока мочи (Q_{max}) была снижена и составляла M=5,62; m±0,32 мл/с.

Соматический статус пациентов был отягощен сопутствующими заболеваниями.

Результаты. После сеанса ФДТ отмечено, что у 28 пациентов (93 %) самостоятельное мочеиспускание восстановилось в течение ближайших часов. В 2 случаях (7 %) потребовалось дренирование мочевого пузыря уретральным катетером в связи с острой задержкой мочеиспускания. Самостоятельное мочеиспускание у этих пациентов восстановилось на 2–3-е сут. В первые часы после процедуры у 17

пациентов (56 %) отмечена дизурия, купированная уроантисептиками. Продолжалось также лечение сопутствующих заболеваний. Койкодень пациентов составил $M=2,7$; $m\pm 0,7$ сут.

Первое контрольное обследование больным проводилось через 1 мес после сеанса ФДТ. Опрос жалоб по системе I-PSS показал снижение выраженности симптомов до $M=10,35$; $m\pm 1,18$ баллов. Качество жизни пациентов L улучшилось и составило $M=2,46$; $m\pm 0,21$. При УЗИ-исследовании отмечалось уменьшение объема простаты в среднем на 18,3 % ($M=56,73$; $m\pm 6,25$ см³). Объем остаточной мочи уменьшился на 73,17 % и составил $M=42,7$; $m\pm 11,07$ см³. Qmax возросла до $M=7,63$; $m\pm 0,32$ мл/с.

К 3-му мес отмечена тенденция к улучшению показателей. I-PSS составил $M=9,16$; $m\pm 1,32$ баллов, L – $M=2,42$; $m\pm 0,26$. Объем предстательной железы по сравнению с исходным уменьшился на 27,2 % ($M=50,58$; $m\pm 6,17$ см³). Количество остаточной мочи сократилось на 92,7 % и составило $M=11,58$; $m\pm 4,79$ см³. Максимальная скорость потока мочи возросла до $M=8,61$; $m\pm 0,37$ мл/с.

К 6-му мес наблюдения I-PSS снизилось до $M=6,73$; $m\pm 1,28$ балла, качество жизни пациентов L – $M=1,91$; $m\pm 0,31$. Объем предстательной железы уменьшился на 40,5 % и составил $M=41,36$; $m\pm 6,19$ см³. Количество остаточной мочи незначительно возросло ($M=17,27$; $m\pm 7,99$ см). Максимальная скорость потока мочи возросла до $M=8,97$; $m\pm 0,52$ мл/с.

Выводы. Таким образом, впервые изучена возможность применения ФДТ аденомы предстательной железы с использованием фотосенсибилизатора из группы хлоринов – фотодитазина. Разработана и применена методика ФДТ с использованием 3-ходового силиконового катетера с 2 баллонами, что позволяет оказывать помощь пациентам пожилого и старческого возраста с отягощенным соматическим статусом. Полученные результаты свидетельствуют о снижении не только ирритативной, но и обструктивной симптоматики, улучшении качества жизни пациентов и сохранении половой функции. Проведение ФДТ по предложенной нами методике позволяет использовать ее в амбулаторных условиях и сократить сроки пребывания больного в стационаре.

Р. И. Якубовская¹, Н. Б. Морозова¹, А. Ф. Миронов², М. А. Грин², В. И. Чиссов¹

ИЗУЧЕНИЕ *IN VIVO* ФОТОИНДУЦИРОВАННОЙ АКТИВНОСТИ ТРИНАТРИЕВОЙ СОЛИ БАКТЕРИОХЛОРИНА Е6

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

²МИТХТ им. М. В. Ломоносова, Москва

Цель исследования. Оценка фотоиндуцированной противоопухолевой эффективности бактериохлорина е6.

Материалы и методы. Использовали тринатриевую соль бактериохлорина е6, имеющую максимум поглощения в длинноволновой области спектра 760 нм. Фотосенсибилизатор вводили внутривенно в дозах 2,5 и 5,0 мг/кг. В качестве растворителя использовали изотонический (0,9 %) раствор натрия хлорида.

In vivo эксперименты были выполнены на мышах с привитой подкожно на бедро опухолью саркома 37 (S37) по 1×10^6 клеток на мышь. ФДТ проводили на 6-й день роста опухоли. В качестве источника оптического излучения использовали ксеноновую лампу с фильтром на 760 нм. Плотность мощности (160 мВт/см²) контролировали с помощью регулятора и измерителя мощности ИПМО (НПО «Полос»), плотность энергии составляла 580 Дж/см² при диаметре светового пятна 10 мм и времени облучения 60 мин. Критериями оценки противоопухолевого эффекта ФДТ являлись торможение роста опухоли (ТРО), увеличение продолжительности жизни (УПЖ) и критерий излеченности (Ки).

Результаты. В системе *in vivo* на животных с перевивной опухолью (S37) установлена высокая противоопухолевая эффективность при использовании производного бактериохлорина е6 в дозах 2,5 и 5,0 мг/кг и интервале между введением красителя и облучением 15 мин. ТРО 100 %, УПЖ > 100 %, Ки 100 % независимо от дозы красителя. Продолжительность жизни животных в контрольной группе составила $29,0\pm 2,2$ сут.

Выводы. Производное бактериохлорина е6 – перспективный фотосенсибилизатор для дальнейшего углубленного изучения.