

Материалы IX Международного конгресса «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика»

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И РАЗРАБОТКА ОБОРУДОВАНИЯ

О ВОЗМОЖНЫХ МЕХАНИЗМАХ НАКОПЛЕНИЯ ИТТЕРБИЕВЫХ КОМПЛЕКСОВ ПОРФИРИНОВ В ОПУХОЛЕВЫХ ТКАНЯХ

Горшкова А. С.¹, Шилов И. П.¹, Иванов А. В.^{2,3},
Румянцева В. Д.¹

¹ ФГБУН Институт радиотехники и электроники
им. В. А. Котельникова РАН, Фрязинский филиал,
Фрязино, Россия

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

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

Цель исследования. Способность порфиринов и их металлокомплексов накапливаться в злокачественных опухолях лежит в основе методов ФДТ и ФД онкологических заболеваний. Известно, что иттербиевые комплексы порфиринов (ИКП) обладают повышенной селективностью накопления в опухолевых тканях. Целью настоящей работы явилось изучение возможных механизмов аккумуляции ИКП в опухолях.

Материалы и методы. В качестве ИКП использовался Yb-комплекс 2,4-ди (α-метоксиэтил) дейтеропорфирина IX (Yb-ДМДП). Среди методов измерения размеров наночастиц в жидких средах оптимальным является метод динамического рассеяния света. Измерения проводились нами на лазерном спектрометре типа «КУРС-3».

Результаты. Селективность накопления ИКП и их конъюгатов с эндогенными переносчиками (сывороточными альбуминами) в значительной степени связана с их размерами. Измерения показали, что более 95% от общего количества субстанций ИКП при концентрации 10^{-4} М имеют размер около 5 нм, что составляет примерно половину от среднего размера молекулы сывороточного альбумина (9 нм). Нами исследована динамика образования конъюгатов Yb-ДМДП с бычьим сывороточным альбумином. Через сутки данные конъюгаты выделяются в самостоятельную фракцию со значительной концентрацией частиц со средним размером 20–25 нм, что определяет повышенное время их циркуляции кровотоком в организме. Увеличенное таргетирование конъюгатов ИКП с сывороточными белками к опухо-

левым клеткам, помимо размерного, на наш взгляд, имеет еще и электростатический фактор.

Выводы. Исследованные нами ИКП имеют высокую селективность накопления в опухоли, связанную с их размерностью и электрическим потенциалом их конъюгатов с альбуминами, что подтверждается исследованиями фармакокинетики и биораспределения ИКП в биотканях.

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ МАГНИТНО-ЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ ТЕРАНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ НА ОСНОВЕ YB- КОМПЛЕКСА ДМЭ ПРОТОПОРФИРИНА IX И ОКСИДА ЖЕЛЕЗА

Горшкова А. С.¹, Шилов И. П.¹, Иванов А. В.^{2,3},
Румянцева В. Д.¹

¹ ФГБУН Институт радиотехники и электроники
им. В. А. Котельникова РАН, Фрязинский филиал, МО,
Россия

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

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

Цель исследования. Для лечения ряда заболеваний развиты и продолжают совершенствоваться методы, использующие магнитные наночастицы и греющие радиочастотные электромагнитные поля. Для целей магнито-люминесцентной тераностики опухолей проведен синтез наночастиц, содержащих ядро оксидов железа и полимерную оболочку типа Лексан, включающую Yb-комплекс ДМЭ протопорфирина IX (Yb-ДМЭ ПП), который обеспечивает ИК-люминесценцию новообразований.

Материалы и методы. В качестве материала магнитного ядра использовался магнетит Fe_3O_4 . Yb-ДМЭ ПП был получен по методу [1]. Лексан – компании General Electric Plastics (США). Спектрально-кинетические характеристики снимались на измерительном стробоскопическом стенде (ИРЭ им. В. А. Котельникова РАН). Размер наночастиц определяли методом динамического рассеяния света на лазерном корреляционном спектрометре «Курс-3».

Результаты. Показано, что включение ядра FeO_x в наночастицы приводит к некоторому снижению

интенсивности люминесценции Yb-ДМЭ ПП. Размер синтезированных наночастиц (100–160 нм) предполагает возможность их предпочтительного накопления в опухолевой ткани.

Выводы. Включение ядра FeO_x в наночастицы позволяет проводить контролируруемую локальную высокочастотную гипертермию тканей, накопивших наноккомпозит, хотя и приводит к незначительному уменьшению его диагностического потенциала. Синтезированная композитная наноструктура может быть востребована для целей магнито-люминесцентной тераностики опухолей.

АМИНОКИСЛОТНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПРИРОДНЫХ БАКТЕРИОХЛОРИНОВ: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

Островерхов П. В.¹, Ефременко А. В.^{2,3},
Кирич Н. С.¹, Феофанов А. В.^{2,3}, Грин М. А.¹

¹ МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Россия

² Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва, Россия

³ Биологический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Цель исследования. Синтез, исследование физико-химических и биологических (внутриклеточное распределение, фотоцитотоксичность) свойств производных природного бактериохлорина с аминокислотными заместителями.

Материалы и методы. В работе были использованы производные бактериохлорофилла *a* (Бхл *a*), выделенного из биомассы бактерий *Rhodobacter capsulatus*. Для модификации Бхл *a* использовали коммерчески доступные реактивы. В качестве основной стратегии синтеза целевых производных использовали метод активированных эфиров. Для подтверждения структуры соединений и изучения их физико-химических свойств использовали методы ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии. Для исследования внутриклеточного распределения и фотоиндуцированной цитотоксичности применяли лазерную сканирующую конфокальную и эпи-флуоресцентную микроскопию.

Результаты. Были получены и выделены производные О-пропилноксим-N-пропоксибактериопуринимида с метиловыми эфирами аминокислот лизиним и аргинином. Исследования *in vitro* показали, что полученные производные бактериохлорина в высокой степени проникают, накапливаются в клетках аденокарциномы легкого человека A549 и вызывают их фотоиндуцированную гибель. При этом характер внутриклеточного распределения и диапазон фотоцитотоксичности полученных соединений отличны от исходного производного.

Выводы. Была показана перспективность использования ряда аминокислотных производных О-пропилноксим-N-пропоксибактериопуринимида для терапии и диагностики в онкологии.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19–33–9026

ИССЛЕДОВАНИЕ ФОТОИНДУЦИРОВАННОЙ АКТИВНОСТИ IN VITRO КОНЬЮГАТОВ ПРИРОДНОГО БАКТЕРИОХЛОРИНА С ПРОИЗВОДНЫМИ MSO И BSO

Погорилый В. А., Гончарова А. С., Евдокимова Е. В.,
Синицын И. Н., Грин М. А.

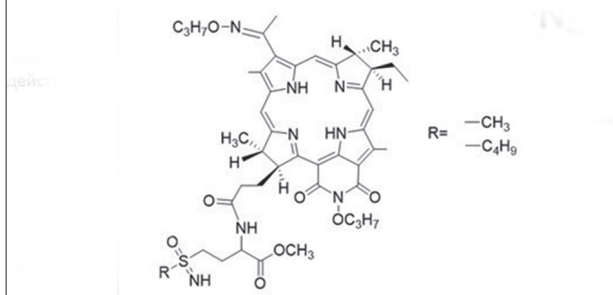
МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Россия

В настоящей работе была впервые изучена реакция для пурпурина 18. В случае использования эквимолярного соотношения пурпурина 18 и сульфида натрия образовывался исключительно хлорин $p_6 2$ в виде трикислоты, тогда как добавление двухкратного избытка пурпурина 18 приводило к смеси целевого тиоангирида 3 и хлорина $p_6 2$.

Экстраполируя предложенный ранее механизм образования тиоангирида янтарной кислоты на рассматриваемую реакцию, можно предположить, что первоначально образующееся монотиопроизводное хлорина p_6 вступает в реакцию со второй молекулой пурпурина 18 с образованием ациклического ангирида, в котором внутримолекулярная атака атома серы на карбонильный атом углерода приводит к образованию тиоангирида 3 и отщеплению молекулы хлорина $p_6 2$.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20–33–90289.

№ п/п	ФС	Варианты проведения эксперимента		
		Воздействие в присутствии ФС в среде инкубации	Воздействие без ФС в среде инкубации	Цитотоксичность (без светового воздействия)
Величина ИК ₅₀ , нМ				
1.	DPBP	111±8	129±24	2141±763
2.	DPBP-BSO	20±0,7	21±2	485±63
3.	DPBP-MSO	16±1	20±5	563±258



ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СВЕТОКИСЛОРОДНОЙ ТЕРАПИИ, ПРИ ОБЛУЧЕНИИ ЛАЗЕРНЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ С ДЛИНОЙ ВОЛНЫ 1264 ± 5 НМ САРКОМЫ ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

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

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

² ФГБОУ ВО Московский государственный университет пищевых производств, Москва, Россия

³ Ветеринарная клиника «Росвет» Москва, Россия

⁴ НПФ «ДиалМед», Казань, Россия

Светоокислородная терапия – новый метод лечения новообразований, основанный на облучении тканей лазерным излучением с длиной волны 1264 ± 5 нм, которое попадает в спектр поглощения кислорода в инфракрасном диапазоне, что приводит к образованию активных форм кислорода в облучаемых тканях.

Цель исследования. Оценить возможность применения метода светоокислородная терапия сарком сложной локализации у животных.

Материалы и методы. Пациентами были собаки ($n=2$), со спонтанно возникшей саркомой в области головы, которая за счет дефицита тканей является сложной локализацией для оперативного лечения (подбородок и верхняя губа). Возраст животных был от 9 и 10 лет, опухоли в морфологическом отношении представлены фибросаркомой, клинически представляли собой красные или бледно-красные, одиночные плотные, округлые, неподвижные образования кожи, диаметром 14 и 20 мм, T1N0M0. Для облучения использовался диодный лазер «Супер Сэб» (производства ООО «Новые хирургические технологии»), излучающий на длине волны 1264 ± 5 нм, мощностью от 0,5 до 5 Вт. Экспозиционная доза облучения составляла 700 Дж/см^2 , при мощности 2,0 Вт, температура в области облучения составляла 41 ± 1 °С. Светоокислородную терапию проводили в монорежиме с захватом ткани окружающей опухоль на 2–3 мм.

Результаты. После проведения СКТ опухоль бледнела и в течение 6–10 дней уменьшались, наблюдалась частичная регрессия. Для полного регресса фибросарком требовалось проведение 3–5 сеансов СКТ, в последствии дефект тканей заживал по вторичному натяжению, с образованием небольшого эластичного рубца с хорошим косметическим эффектом.

Выводы. Подобраны оптимальные параметры СКТ спонтанных фибросарком, что может служить основой для ее широкого применения в клинической практике.

Для контактов: Давыдов Евгений Владимирович, МГУПП, доцент кафедры «Ветеринарная медицина»,

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ГИСТИОЦИТОМ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Давыдов Е. В.^{1,2,3}, Алексеев Ю. В.¹, Уша Б. В.², Луцай В. И.², Дроздова Н. В.¹

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

² ФГБОУ ВО Московский государственный университет пищевых производств, Москва, Россия

³ Ветеринарная клиника «Росвет» Москва, Россия

Гистиоцитомы кожи у животных является доброкачественной опухолью, которая возникает в основном у молодых собак и способна к спонтанной регрессии. Для их лечения применяют оперативный метод. Критерием для лечения животных методом ФДТ было – экссудация и раздражение опухоли вследствие постоянной травматизации или расчесов.

Цель исследования. Оценить возможность применения метода фотодинамическая терапия с использованием фотосенсибилизатора Фотодитазин для лечения спонтанной гистиоцитомы кожи сложной локализации у животных.

Материалы и методы. Пациентами были собаки ($n=3$), со спонтанно возникшей опухолью кожи в области головы, которая за счет дефицита тканей является сложной локализацией для оперативного лечения (верхняя губа, область виска, подбородок). Возраст животных был от 8 до 18 мес, опухоли в морфологическом отношении представлены гистиоцитомой, клинически представляли собой красные, эрозированные, одиночные плотные, округлые, неподвижные образования кожи с экссудацией на поверхности, диаметром от 8 до 20 мм, T1. В качестве фотосенсибилизатора использовался Фотодитазин (Россия, регистрационный номер ЛС N001246 от 10.02.2006), который вводили внутривенно капельно, за 3 ч до облучения, в дозе 0,8 мг\кг массы тела. Для облучения использовали диодный лазер излучающий на длине волны 660 ± 2 нм, мощностью 1,5 Вт. Экспозиционная доза – 300 Дж/см^2 . Фотодинамическую терапию (ФДТ) проводили в монорежиме с захватом ткани окружающей опухоль на 2–3 мм.

Результаты. После проведения ФДТ опухоль как правило бледнела, экссудация снижалась и в течение 7–12 дней уменьшались в размере на 40–60%, наблюдалась частичная регрессия. Для полного регресса гистиоцитомы кожи требовалось проведение 2–4 сеансов ФДТ, в последствии дефект тканей заживал по вторичному натяжению, с образованием небольшого эластичного рубца с хорошим косметическим эффектом.

Выводы. Подобраны оптимальные параметры ФДТ гистиоцитом, что может служить основой для ее широкого применения в клинической практике.

ФС в среде инкубации и после удаления ФС из среды инкубации.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19–33–9026.

ПРОЦЕССЫ ПЕРЕНОСА ЭЛЕКТРОНА С УЧАСТИЕМ МОЛЕКУЛ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ

Егоров А. Е.¹, Костюков А. А.¹, Ольшевская В. А.²,
Кузьмин В. А.¹

¹Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН, Москва, Россия

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

Цель исследования. Исследование процессов переноса энергии и электрона с участием молекул фотосенсибилизаторов (ФС) различных классов.

Материалы и методы: Спектры поглощения исследуемых веществ записывались на спектрофотометре Shimadzu UV-3101PC в кварцевых кюветках 1 × 1 см. Кинетика гибели триплетных состояний и триплет-триплетные спектры поглощения были получены на установке импульсного фотолиза с возбуждением ксеноновой лампой и на установке лазерного фотолиза LKS80 с возбуждением Nd:YAG лазером.

Результаты. Методами импульсного фотолиза были получены спектрально-кинетические данные двух классов (бискарбоцианиновые красители и тетрапирролы) ФС. Получены константы скорости гибели триплетных состояний, константы тушения триплетных состояний кислородом. В присутствии молекул доноров электрона (аскорбиновая кислота) показано образование анион-радикалов ФС. Получено значение константы тушения триплетных состояний донором электрона. Изучена кинетика гибели анион радикала в данной системе.

Выводы. Показано образование анион-радикала молекул ФС в присутствии доноров электрона. *In vitro* донором электрона могут выступать некоторые аминокислоты альбумина (тирозин, триптофан). В дальнейшем, при взаимодействии с молекулярным кислородом анион радикал ФС может приводить к образованию супероксид анион радикала и далее к генерации гидроксильного радикала – высокореакционноспособным интермедиатам с сильными цитотоксическими свойствами. Изучение механизмов фотосенсибилизации является важным при создании новых перспективных молекул ФС для использования в фотодинамической терапии.

Спектроскопические измерения проведены на базе ЦКП «Новые материалы и технологии» ИБХФ РАН. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда по проекту № 18–13–00463 «Механизмы фотохимических процессов в ком-

плексах полиметиновых красителей с двумя сопряженными хромофорами и белков».

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕНЕТРАЦИИ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ В КОЖУ И СЛИЗИстую ОБОЛОЧКУ

Н. А. Елина, А. Н. Кусков

Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, Москва, Россия

В настоящее время для повышения эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) применяют новые липосомальные формы фотосенсибилизаторов. Топическое применение ФДТ позволяет избежать системной фототоксичности препарата.

Цель исследования. Заключается в получении и исследовании эффективности проникновения в кожные покровы и слизистую оболочку модифицированных липосомальных систем с инкапсулированными фотосенсибилизаторами хлоринового ряда.

Материалы и методы. Модифицированные липосомы получали из соевых фосфолипидов с включением в липидный слой амфифильных производных поливинилпирролидона методом гидратации липидной пленки с последующей ультразвуковой обработкой. Фотосенсибилизацию проводили на кожных эксплантах новыми липосомальными препаратами с инкапсулированными хлорином Е6, в том числе косметическим гелем «REVIXAN-DERMA» (с максимумами поглощения при длине волны 402 и 662±2 нм). Эффективность оценивали на кожных эксплантах и слизистых с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения – светодиодной каппы.

Результаты. Полученные липосомы имеют сферическую форму, узкое распределение частиц по размерам, при этом размер всех полученных образцов липосом не превышает 200 нм при содержании полимеров в липидном бислое до 10% мол. При проведении комплекса исследования показано, что инкапсулирование фотосенсибилизаторов хлоринового ряда усиливает их пенетрацию через роговой слой кожи. После облучения образца с нанесённым препаратом сигнал в эпидермисе усиливается и становится заметен не только в роговом, но и в верхних слоях гранулярного слоя эпидермиса, при этом некоторое количество препарата проникает через устья волосяных фолликулов.

Выводы. Полученные результаты позволяют сделать вывод о целесообразности применения новых модифицированных липосомальных форм фотосенсибилизаторов хлоринового ряда в качестве систем доставки. Продемонстрирована возможность модификации поверхности липосом с помощью новых амфифильных производных поли-N-винилпирролидона различного строения.

ИЗУЧЕНИЕ ГАЛЛИЕВОГО КОМПЛЕКСА НА ОСНОВЕ ХЛОРОФИЛЛА А

Плотников А. В., Смирнов А. С., Мионов А. Ф.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «РТУ МИРЭА», Институт тонких химических технологий, Москва, Россия

Актуальность. Изотоп галлия ^{68}Ga легкодоступный в генераторных системах радионуклидов $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ и легко маркируемый химически, широко используется для визуализации в позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Он обеспечивает высокое содержание позитронов (~90%) и обладает периодом полураспада (68 мин) совместимым с фармакокинетическим профилем большинства низкомолекулярных визуализирующих агентов. В качестве хелаторов для радиомаркировки могут выступать природные хлорины, способные эффективно хелатировать ионы металлов, обладающие поглощением в терапевтическом окне, высокими квантовыми выходами флуоресценции и генерации активных форм кислорода. Подобные галлиевые комплексы могут найти применение в качестве тераностиков, обеспечивая флуоресцентную диагностику, ПЭТ и фотодинамическую терапию.

Цель исследования. Синтез и изучение Ga-комплекса феофорбида а.

Материалы и методы. Разработан метод синтеза Ga-комплекса феофорбида а. Оценены его физико-химические и спектральные свойства.

Результаты. Получен и охарактеризован галлиевый комплекс производного хлорофилла а. Металлирование осуществлялось нитратом галлия (III) в метаноле. Образование металлокомплекса сопровождалось батохромным смещением полосы Q_1 электронного спектра поглощения с 666 до 670 нм.

Выводы. Поскольку изотопы используемые в ПЭТ при производстве радиофармпрепаратов обладают физико-химическими свойствами основных элементов, то такие комплексы можно рассматривать в качестве контрастных агентов для ПЭТ, что открывает возможность их комплексного применения в ядерной медицине для диагностики и удаления злокачественных новообразований.

ОПТИЧЕСКИЕ ВОЛОКОННЫЕ СИСТЕМЫ ДЛЯ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И МОНИТОРИНГА КОНЦЕНТРАЦИИ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА В ГЛУБОКОЗАЛЕГАЮЩЕЙ ОПУХОЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Кустов Д. М.¹, Козликина Е. И.^{1,2}, Грачев П. В.¹,
Яковлев Д. В.³, Лощенов В. Б.^{1,2}

¹ИОФ РАН, Москва, Россия

²НИЯУ МИФИ, Москва, Россия

³ИБХ РАН, Москва, Россия

Цель исследования. Разработка оптических волоконных систем для стереотаксической фотодинамической терапии (ФДТ) и мониторинга концентрации фотосенсибилизатора (ФС) в глубокозалегающих опухолях головного мозга. Проверка чувствительности оптических волоконных систем.

Материалы и методы: Источником излучения являлась лазерная терапевтическая установка с длиной волны 635 нм. Диаметр используемых оптических волокон составил 600 мкм. Оптическая волоконная система для спектроскопической диагностики состояла из оптических фильтров, волоконно-оптического спектрометра и биопсийной канюли, в которой был закреплен двухканальный катетер с перпендикулярным направлением зондирования. Область детекции катетера была экранирована прозрачной оболочкой, которая не позволяла биологической жидкости попадать внутрь детектора и оказывать влияние на характер регистрируемого сигнала. Угол распространения лазерного излучения ограничивался угловой апертурой оптического волокна и размером биопсийного окна, и составил 90°. Обратнорассеянное излучение и сигнал флуоресценции от ФС регистрировался волоконно-оптическим спектрометром. Видео-флуоресцентная система доставки лазерного излучения к биологическому объекту состояла из одного оптического волокна, светоделительного блока, оптических фильтров и ИК-камеры. Оценка интенсивности флуоресценции проводилась по параметру яркости полученного сигнала.

Результаты. Проведена регистрация флуоресцентного сигнала на биологических объектах – оптических фантомах опухоли головного мозга с фотосенсибилизаторами 5-АЛК – индуцированным протопорфирином IX (Пп IX) и хлорином е6 (Ce6) с концентрациями 0, 0,25, 0,5, 1, 2, 5 и 10 мг/кг.

Выводы. Видеофлуоресцентная система доставки обеспечивает передачу лазерного излучения и прием флуоресцентного сигнала одновременно по одному световоду. По полученным значениям интенсивности флуоресценции сигнала чувствительность системы позволяет определить концентрацию фотосенсибилизатора от 0,5 до 10 мг/кг для Пп IX и Ce6. При увеличении интенсивности лазерного излучения данная система позволяет проводить ФДТ непосредственно в области диагностики.

БРАХИТЕРАПИЯ В КОМБИНАЦИИ С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ IN VIVO

Церковский Д. А., Протопович Е. Л., Козловский Д. И.
Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Лесной, Республика Беларусь

Цель исследования. Исследование противоопухолевой эффективности брахитерии (БТ) в комбинации с фотосенсибилизатора (ФС) хлоринового ряда в эксперименте *in vivo*.

Методы и методы. Работа выполнена на 25 лабораторных животных (крысы). Манипуляции с лабораторными животными проведены в соответствии с соблюдением этических аспектов выполнения экспериментальных исследований (Европейская конвенция о защите позвоночных животных, г. Страсбург, от 18.03.1986 г.). Опухоль (лимфосаркома Плисса) перевивали подкожно, в левую паховую область. ФС «Фотолон» (РУП «Белмедпрепараты», Беларусь) вводился однократно внутривенно в дозе 2,5 мг/кг. Через 7 сут после перевивки осуществляли сеанс БТ. Облучение проводили через 2,5–3 ч после окончания введения ФС на установке «microSelectron HDRV3 Digital» («Nucletron», Нидерланды) с источником излучения 192-Ir в разовых очаговых дозах (РОД) 5 и 10 Гр. Все лабораторные животные были подразделены на 5 групп по 5 особей в каждой: интактный контроль, БТ РОД 5 Гр, БТ РОД 10 Гр, ФС + БТ РОД 5 Гр, ФС + БТ РОД 10 Гр. Критериями оценки противоопухолевой эффективности были показатели динамики роста перевивных опухолей: средний объем опухолей (V ср., в см³), коэффициент торможения роста опухолей (%) и частота полных регрессий опухолей на 60-е сут после лечения (%).

Результаты. V ср. в группах (через 2 недели после проведенных воздействий) составил 26,31±5,81; 22,45±6,97; 18,99±4,86; 10,75±5,18 и 28,06±2,85 см³, соответственно ($p < 0,05$). Коэффициент ТРО в опытных группах составил 14,67; 27,82; 59,14 и –6,65%, соответственно. Частота полных регрессий опухолей составила 0, 20, 20, 60 и 20%, соответственно.

Выводы. Оптимальной схемой лечения с наиболее эффективными показателями V ср. (10,75±5,18 см³), коэффициента ТРО (59,14%), а также частоты полных регрессий (60%), является внутривенное введение ФС в дозе 2,5 мг/кг с последующим через 2,5–3 ч воздействием ионизирующим излучением в РОД 5 Гр. Полученные данные свидетельствуют о тенденции к увеличению противоопухолевой эффективности комбинированного применения ФС и БТ, а также о перспективности и необходимости дальнейших исследований радиосенсибилизирующих свойств ФС хлоринового ряда.

Работа выполнена при финансовой поддержке БРФФИ НАН Беларуси (грант № M19 M-137).

СОНОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VIVO*

Протопович Е.Л.¹, Церковский Д.А.¹,
Адаменко Н.Д.²

¹Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Лесной, Республика Беларусь

²Витебский государственный им. П.М. Машерова университет, Витебск, Республика Беларусь

Цель исследования. Исследование противоопухолевой эффективности сонодинамической терапии (СДТ) с фотосенсибилизатором (ФС) хлоринового ряда в эксперименте *in vivo*.

Материалы и методы. Работа выполнена на 25 лабораторных животных (крысы). Манипуляции с лабораторными животными проведены в соответствии с соблюдением этических аспектов выполнения экспериментальных исследований (Европейская конвенция о защите позвоночных животных, г. Страсбург, от 18.03.1986 г.). Опухоль (лимфосаркома Плисса) перевивали подкожно. ФС «Фотолон» (РУП «Белмедпрепараты», Беларусь) вводился однократно внутривенно в дозе 2,5 мг/кг. Ультразвуковое воздействие (УЗ) осуществляли однократно через 2,5–3 ч после введения ФС с помощью аппарата для ультразвуковой терапии «Phyaction U» (Gymna Yniphy, Бельгия) с частотами 1,04 и 3 МГц, интенсивностью 2 Вт/см² и продолжительностью 10 минут в непрерывном режиме. Все лабораторные животные были подразделены на 5 групп по 5 особей в каждой: интактный контроль; УЗ 1,04 МГц; УЗ 3 МГц; ФС + УЗ 1,04 МГц; ФС + УЗ 3 МГц. Критериями оценки противоопухолевой эффективности были показатели динамики роста перевивных опухолей: средний объем опухолей (V ср., в см³), коэффициент торможения роста опухолей (%) и частота полных регрессий на 60-е сут после проведенного лечения (%).

Результаты. V ср. в группах (через 2 недели после проведенных воздействий) составил 32,72±7,23; 26,81±1,06; 14,80±5,08; 9,37±6,05 и 22,25±4,91 см³, соответственно ($p < 0,05$). Коэффициент ТРО в опытных группах составил 20,27; 54,77; 71,36 и 31,99%, соответственно. Частота полных регрессий опухолей составила 0, 20, 20, 40 и 0%, соответственно.

Выводы. Оптимальной схемой лечения с наиболее эффективными показателями V ср. (9,37±6,05 см³), коэффициента ТРО (71,36%), а также частоты полных регрессий (40%), является внутривенное введение ФС в дозе 2,5 мг/кг с последующим через 2,5–3 ч воздействием УЗ с частотой 1,04 МГц и интенсивностью 2 Вт/см². Полученные данные свидетельствуют об увеличении противоопухолевой эффективности комбинированного применения ФС и УЗ с определенными параметрами.

Работа выполнена при финансовой поддержке БРФФИ НАН Беларуси (грант № M19 M-137).

ФТОРУГЛЕРОДНЫЕ ЭМУЛЬСИИ С ФТОРПОРФИРИНОИДАМИ ВЫЗЫВАЮТ ФОТОИНДУЦИРОВАННЫЙ НЕКРОЗ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В НОРМОКСИИ И ГИПОКСИИ

Маркова А.А.¹, Беляева Е.В.¹, Нгуен Минь Туан², Чкаников Н.Д.¹, Штиль А.А.³

¹Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, Москва, Россия

²Первый Московский Государственный Университет им. Сеченова, Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Инициация гибели опухолевых клеток в гипоксии методом фотодинамической терапии при использовании водорастворимых фотосенсибилизаторов ограничена, поскольку эффективность метода зависит от содержания кислорода в системе. Насыщение клеток кислородом возможно при использовании уникальных газотранспортных свойств фторуглеродов, в частности перфтордекалина, растворимость кислорода в котором в 20 раз выше, чем в воде. Введение фторуглеродной фазы в состав фотосенсибилизирующей композиции позволяет вызывать фотонекроз нормоксических и гипоксических опухолевых клеток, в том числе устойчивых к проапоптотическим соединениям.

Синтезированы новые фторированные хлорины и бактериохлорины, растворимые в перфтордекалине в качестве фотосенсибилизаторов, и на их основе приготовлены фторуглеродные эмульсии в физрастворе, состав которых аналогичен препарату «Перфторан». Эмульсии накапливаются опухолевыми клетками человека НСТ116 (карцинома толстой кишки), МСF7 (карцинома молочной железы) в течение первых часов инкубации и сохраняются в клетках в течение суток, накапливаясь в митохондриях и лизосомах. Темновая цитотоксичность эмульсий при 72 ч инкубации незначительна. Фотовозбуждение фотосенсибилизаторов в гипоксии

(1% кислорода) приводит к гибели клеток при эмульсионной формуляции при субмикромольных концентрациях фотосенсибилизатора, в отличие от фотосенсибилизаторов в водной фазе. Фотоиндуцированная гибель клеток достигается при действии эмульсий с фотосенсибилизатором как на линиях дикого типа, так и на сублиниях, устойчивых к доксорубину. Фотоиндуцированный некроз визуализирован при окрашивании клеток пропидия иодидом и сопровождается перекисным окислением липидов цитоплазматической мембраны – ранее неизвестные данные о механизме гибели клеток при действии новых фотосенсибилизаторов в составе эмульсий получены в конфокальной микроскопии. Фотоиндуцированный некроз достигается как при культивировании клеток в нормоксии, так и при 8-недельном культивировании клеток в гипоксии (1% кислорода).

КОНЬЮГАТЫ 3,4-ДИМЕТОКСИ-4-СТИРИЛН АФТАЛИМИДА И БАКТЕРИОХЛОРИНА ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАНОСТИКИ

Притьмов Д.А.¹, Захарко М.А.², Панченко П.А.^{2,3}, Зарезин Д.П.⁴, Ненайденко В.Г.⁴, Федорова О.А.^{2,3}, Грин М.А.¹, Миронов А.Ф.¹

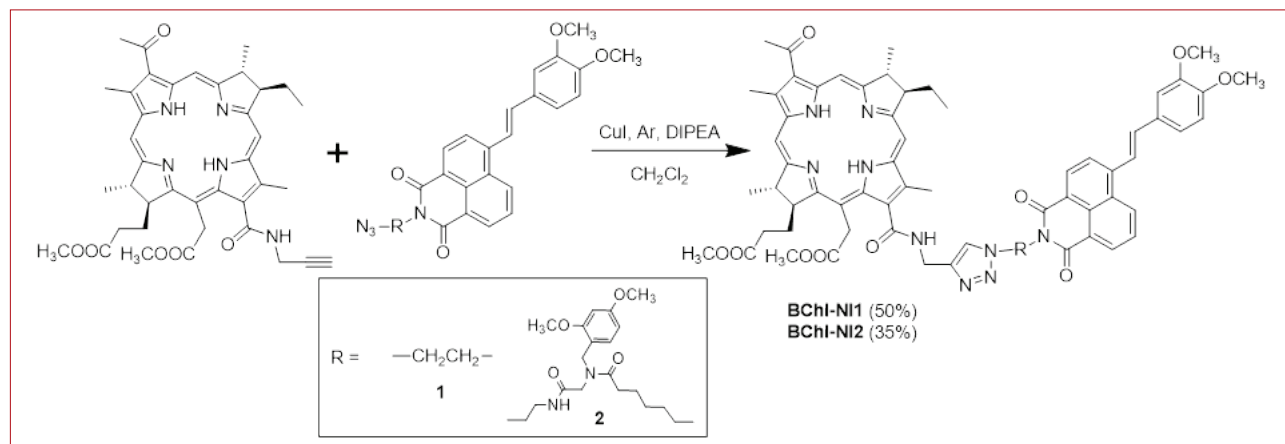
¹МИРЭА – Российский технологический университет, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

²Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, Москва, Россия

³Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

⁴Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Химический факультет, Москва, Россия

Цель исследования. Синтез и исследование спектрально-люминесцентных свойств конъюгатов 3,4-диметокси-4-стирил-1,8-нафталимида и бактериохлорина е, различающихся природой спейсерного фрагмента.



Материалы и методы. Для осуществления ковалентной сшивки двух хромофоров использовали реакцию медь-катализируемого 1,3-циклоприсоединения [1].

Результаты. Сравнительный анализ спектральных характеристик показал соответствие абсорбционных спектров конъюгатов суперпозиции спектров бактериохлорина и красителя. В то же время облучение светом с длиной волны, соответствующей максимуму поглощения красителя, вызывает появление сигнала флуоресценции остатка бактериохлорина. Соотношение интенсивности флуоресценции BChl-NI2 и BChl-NI1 составляет 4.4. Рассчитанные значения квантовых выходов генерации синглетного кислорода (Φ_{Δ}) составили 0.65 и 0.49 для BChl-NI1 и BChl-NI2 соответственно.

Выводы. В случае BChl-NI2 флуоресценция красителя тушится не полностью. Это свидетельствует о том, что в данной молекуле процесс внутримолекулярного переноса энергии протекает менее эффективно по сравнению с BChl-NI1.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ БЕЛКОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ В ТКАНИ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ ЭПЕНДИМОМЫ МЕТОДОМ ПРОТЕОМНОГО АНАЛИЗА

Балязин-Парфенов И. В.¹, Балязин В. А.¹,
Узденский А. Б.², Демьяненко С. В.²

¹Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

²Южный Федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

Уже известен феномен окислительного повреждения и смерти опухолевых клеток, окрашенных фотосенсибилизирующими красителями при фотодинамической (ФД) терапии.

Цель исследования. Изучить изменения белков, участвующих в эпигенетической регуляции экспрессии генов и перестроек хроматина в переживающей ткани олигоastroцитомы человека, подвергавшейся ФД воздействию.

Материалы и методы. Проведено протеомное исследование белков, участвующих в эпигенетической регуляции экспрессии генов и перестроек хроматина в переживающей ткани олигоastroцитомы человека, подвергавшейся ФД воздействию взятой интраоперационно при удалении опухоли. Ткань опухоли отмывали в ледяном растворе Рингера, получали срезы толщиной 1–2 мм, помещали их на 1 ч в раствор Фотосенса, облучали лазером (658 нм, 30 мин) и инку-

бировали еще 1 ч вместе с контрольным образцом при 37° С. Контрольные образцы инкубировались так же, но без Фотосенса. Протеомное исследование на микрочипах Panorama Ab Microarray Gene Regulation (Sigma-Aldrich) с антителами против 112 эпигенетических белков.

Результаты. Через 1 ч после ФД воздействия выявлено 30–50% повышение уровня диметилирования гистона H3, гистондеацетилаз HDAC-8 и HDAC-10 по сравнению с контрольным образцом, что ведет к подавлению транскрипции и экспрессии генов. Повышение уровня фосфорилирования гистона H2 AX указывает на появление двухнитевых разрывов ДНК при ФД-индуцированном апоптозе. Увеличение экспрессии импортинов $\alpha 3$ и $\alpha 5/7$ свидетельствует активации ядерно-цитоплазматического транспорта белков. Повышение уровня митотического белка CENP-E и снижение уровня белка E2F3 говорит о дерегуляции клеточного цикла.

Вывод: Установлен факт стимуляции эпигенетических процессов, подавления транскрипционной активности генома, дерегуляции пролиферативных процессов и активации ядерно-цитоплазматического транспорта белков при фотодинамическом воздействии.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА ХЛОРИНОВОГО РЯДА В КОМБИНАЦИИ ИОНИЗИРУЮЩИМ ИЗЛУЧЕНИЕМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ IN VIVO

Церковский Д. А., Протопович Е. Л.,
Козловский Д. И., Сулова В. А.

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

Цель исследования. Исследование противоопухолевой эффективности брахитерапии (БТ) в комбинации с фотосенсибилизатором (ФС) хлоринового ряда в эксперименте in vivo.

Материалы и методы. Работа выполнена на 50 лабораторных животных (крысы). Опухоли (лимфосаркома Плисса (ЛФС), альвеолярный рак печени (PC1) перевивали подкожно, в левую паховую область. ФС «Фотолон» (РУП «Белмедпрепараты», Беларусь) вводился однократно внутривенно в дозе 2,5 мг/кг. Сеанс БТ проводили на 7-е сут после перевивки ЛФС и на 21-е – после перевивки PC1 однократно через 2,5–3 и 3,5–4 ч, соответственно, после введения ФС на установке «microSelectron HDR V3 Digital» («Nucletron», Нидерланды) с источником излучения ^{192}Ir в разовых очаговых дозах (РОД) 5 и 10 Гр. Все лабораторные животные были подразделены на 5 групп по 5 особей в каждой: интактный контроль, БТ РОД 5 Гр, БТ РОД 10 Гр, ФС + БТ РОД 5 Гр,

ФС + БТ РОД 10 Гр. Критериями оценки противоопухолевой эффективности были показатели динамики роста перевивных опухолей: средний объем (V ср., в см^3), коэффициент торможения роста опухолей (%) и частота полных регрессий опухолей на 60-е сут после лечения (%).

Результаты. V ср. в группах (через 2 недели после проведенных воздействий для ЛФС) составил $26,31 \pm 5,81$; $22,45 \pm 6,97$; $18,99 \pm 4,86$; $10,75 \pm 5,18$ и $28,06 \pm 2,85 \text{ см}^3$, соответственно ($p = 0,05$). Коэффициент ТРО в опытных группах составил 14,67; 27,82; 59,14 и $-6,65\%$, соответственно. Частота полных регрессий опухолей составила 0, 20, 20, 60 и 20%, соответственно. V ср. в группах (через 2 нед после проведенных воздействий для РС1) составил $4,48 \pm 1,03$; $0,80 \pm 0,21$; $0,29 \pm 0,09$; $0,19 \pm 0,07$ и $0,32 \pm 0,08 \text{ см}^3$, соответственно ($p = 0,009$). Комбинированное применение ФС и БТ в РОД 5 Гр статистически значимо приводило к торможению роста экспериментальных опухолей по сравнению с БТ в монорежиме ($p = 0,047$). Коэффициент ТРО в опытных группах составил 82,14; 93,53; 95,76 и 92,86%, соответственно. Частота полных регрессий опухолей составила 0, 0, 20, 0 и 0%, соответственно.

Выводы. Оптимальной схемой лечения ЛФС с наиболее эффективными показателями V ср. ($10,75 \pm 5,18 \text{ см}^3$), коэффициента ТРО (59,14%), а также частоты полных регрессий (60%), является внутривенное введение ФС в дозе 2,5 мг/кг с последующим через 2,5–3 ч воздействием ионизирующим излучением в РОД 5 Гр. Оптимальной схемой лечения РС1 с наиболее эффективными показателями V ср. ($0,19 \pm 0,07 \text{ см}^3$) и коэффициента ТРО (95,76%) является внутривенное введение ФС в дозе 2,5 мг/кг с последующим через 3,5–4 ч воздействием ионизирующим излучением в РОД 5 Гр. Полученные данные свидетельствуют о необходимости перспективности дальнейших исследований радиосенсибилизирующих свойств ФС хлоринового ряда.

Работа выполнена при финансовой поддержке БРФФИ НАН Беларуси (грант № M19 M-137).

МЕТОД КЛАССИФИКАЦИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ПО ДАННЫМ СПЕКТРОСКОПИИ КОМБИНАЦИОННОГО РАССЕЙНИЯ

Романишкин И. Д.¹, Бикмухаметова Л. Р.²,
Савельева Т. А.^{1,3}, Царукаев Б. А.⁴, Горяйнов С. А.⁴,
Лощенов В. Б.^{1,3}, Потапов А. А.⁴

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

²ООО «БИОСПЕК», Москва, Россия

³Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Россия

⁴НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко, Москва, Россия

Хирургическое удаление глиальных опухолей осложнено инфильтрацией опухолевых клеток в здоровые ткани мозга. Спектроскопия комбинационного рассеяния (КР) позволяет обнаруживать различия состава исследуемых тканей в случае отсутствия флуоресцентного маркера. Однако, высокая размерность полученных данных затрудняет их интерпретацию.

Цель исследования. Данной работы было исследование возможности определения степени злокачественности ткани опухоли головного мозга методами спектроскопии спонтанного комбинационного рассеяния с последующей обработкой и классификацией полученных данных.

Материалы и методы. Исследования проводились *ex vivo* на образцах внутричерепных опухолей пациентов с помощью спектроскопии КР при возбуждении лазером 785 нм. Обработка спектров заключалась в уменьшении размерности методом главных компонент и классификации полученных данных методом опорных векторов.

Результаты. Были измерены спектры КР пациентов с менингиомой и глиомой с WHO Grade III–IV, произведена их первичная обработка и классификация. Методика позволила корректно определить тип опухолевой ткани в 88% случаев.

Выводы. Спектроскопия КР является методикой, имеющей большой потенциал для оперативной навигации в условиях отсутствия флуоресцентного красителя. Использование методов классификации данных позволит с высокой точностью определять тип анализируемой ткани и уменьшить время и материальные затраты на проведение операции.

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

БРАХИТЕРАПИЯ В КОМБИНАЦИИ С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОПУХОЛЬЮ ПЕЧЕНИ

Протопович Е. Л., Козловский Д. И., Сулова В. А.,
Церковский Д. А.,

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

Цель исследования. Исследование противоопухолевой эффективности брахитерапии (БТ) в комбинации с фотосенсибилизатором (ФС) хлоринового ряда в эксперименте *in vivo*.

Материалы и методы. Работа выполнена на 25 лабораторных животных (крысы). Манипуляции с лабораторными животными проведены в соответствии с соблюдением этических аспектов выполнения экспериментальных исследований

(Европейская конвенция о защите позвоночных животных, г. Страсбург, от 18.03.1986 г.). Опухоль (альвеолярный рак печени PC1) перевивали подкожно, в левую паховую область. ФС «Фотолон» (РУП «Белмедпрепараты», Беларусь) вводился однократно внутривенно в дозе 2,5 мг/кг. Сеанс БТ проводили на 21-е сут после перевивки опухолей проводили однократно через 3,5–4 ч после введения ФС на установке «microSelectron HDR V3 Digital» («Nucletron», Нидерланды) с источником излучения ^{192}Ir в разовых очаговых дозах (РОД) 5 и 10 Гр. Все лабораторные животные были подразделены на 5 групп по 5 особей в каждой: интактный контроль, БТ РОД 5 Гр, БТ РОД 10 Гр, ФС + БТ РОД 5 Гр, ФС + БТ РОД 10 Гр. Критериями оценки противоопухолевой эффективности были показатели динамики роста перевивных опухолей: средний объем (V ср., в см^3), коэффициент торможения роста опухолей (%) и частота полных регрессий опухолей на 60-е сут после лечения (%).

Результаты. V ср. в группах (через 2 нед после проведенных воздействий) составил $4,48 \pm 1,03$; $0,80 \pm 0,21$; $0,29 \pm 0,09$; $0,19 \pm 0,07$ и $0,32 \pm 0,08$ см^3 , соответственно ($p=0,009$). Комбинированное применение ФС и БТ в РОД 5 Гр статистически значимо приводило к торможению роста экспериментальных опухолей по сравнению с БТ в монорежиме ($p=0,047$). Коэффициент ТРО в опытных группах составил 82,14; 93,53; 95,76 и 92,86%, соответственно. Частота полных регрессий опухолей составила 0, 0, 20, 0 и 0%, соответственно.

Выводы. Оптимальной схемой лечения с наиболее эффективными показателями V ср. ($0,19 \pm 0,07$ см^3) и коэффициента ТРО (95,76%) является внутривенное введение ФС в дозе 2,5 мг/кг с последующим через 3,5–4 ч воздействием ионизирующим излучением в РОД 5 Гр. Полученные данные свидетельствуют о необходимости перспективности дальнейших исследований радиосенсибилизирующих свойств ФС хлоринового ряда.

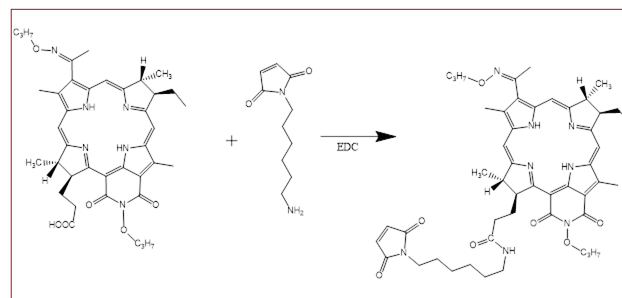
Работа выполнена при финансовой поддержке БРФФИ НАН Беларуси (грант № M19 M-137).

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПРИРОДНЫХ ХЛОРИНОВ ПОТЕНЦИАЛЬНО ВЛИЯЮЩЕЮ НА АНТИОКСИДАНТНУЮ СИСТЕМУ

Синицын И. Н., Евдокимова Е. В., Погорилый В. А., Грин М. А.

МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Россия

В данной работе разрабатывается подход к созданию конъюгата на основе бактериохлорина с производными малеимида, для дальнейшего получения комплексного препарата, объединяющего диагностические и терапевтические свойства. В качестве лидерного соединения был выбран и синтезирован О-пропилосим-N-пропоксикарбионпропорфинимид



(ДПБПИ), так как это соединение хорошо зарекомендовало себя в биологических испытаниях *in vitro* и *in vivo*. Производили модификацию ДПБПИ. По механизму электрофильного замещения по 17 положению тетрапирольного макроцикла присоединяли N-(6-аминогексил)-малеимид.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20–33–90289

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ МАРГАНЦЕВЫХ И ИНДИЕВЫХ КОМПЛЕКСОВ ПРИРОДНЫХ ХЛОРИНОВ

Плотников А. В., Смирнов А. С., Миронов А. Ф.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «РТУ МИРЭА», Институт тонких химических технологий, Москва, Россия

Актуальность. Восстановленные формы порфиринов, хлорины и бактериохлорины, обладают повышенной тропностью к опухолевым тканям, имеют интенсивные полосы поглощения в красной и ближней ИК областях спектра, высокие квантовые выходы флуоресценции и генерации активных форм кислорода. Наряду с этим они также способны эффективно хелатировать ионы металлов, марганца и индия, которые используются при создании контрастных агентов, применяемых в магнитно-резонансной томографии (МРТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), соответственно. Разработка стабильных металлокомплексов природных хлоринов, содержащих указанные металлы, позволит применять методы мультимодального обнаружения опухолей за счет совмещения флуоресцентной диагностики с МРТ и ОФЭКТ.

Цель исследования. Синтез и изучение марганцевых и индиевых комплексов производных хлорофилла а и бактериохлорофилла а.

Материалы и методы. В работе изучены марганцевые и индиевые комплексы хлорина еб и бактериохлорина. Оценены их физико-химические и спектральные свойства.

Результаты. Были получены и охарактеризованы марганцевые и индиевые комплексы метиловых эфиров феофорбида а и бактериофеофорбида а. Метал-

лирование осуществлялось хлоридами марганца (II) и индия (III) в диметилформамиде и системе CH_2Cl_2 ; CH_3OH соответственно и сопровождалось смещениями пиков электронного спектра поглощения и флуоресценции, а также снижением квантовых выходов флуоресценции на 70% для комплексов феофорбида а и на 50% для комплексов бактериофеофорбида а.

Выводы. Поглощение в ближней ИК-области спектра, наличие достаточной флуоресценции и характерные свойства, присущие ионам Mn^{2+} и In^{3+} , позволяют рассматривать данные комплексы в качестве мультимодальных контрастных агентов для ФД/МРТ и ФД/ОФЭКТ. Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего исследования биологических и биохимических свойств подобных металлокомплексов.

Работа поддержана грантом РФФИ № 18-03-00961

ОБРАЗОВАНИЕ ХЛОРИН-ЦИКЛЕНОВОГО КОНЬЮГАТА С ДИОКСОНИЕВЫМ ПРОИЗВОДНЫМ БИС (1,2-ДИКАРБОЛЛИДА) КОБАЛЬТА

Федотова М. К.¹, Агеева Е. П.¹, Винокурова Е. И.¹, Брегадзе В. И.², Грин М. А.¹

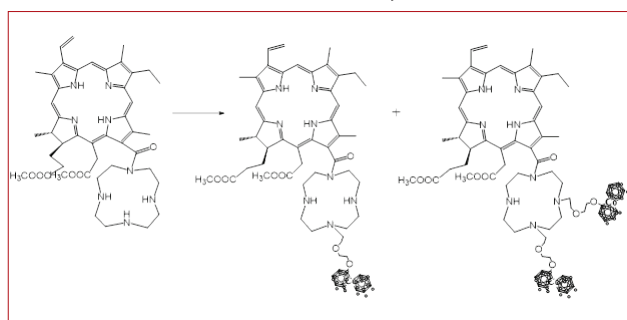
¹ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет», институт тонких химических технологий им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

²ИНЭОС им. А. Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия

Цель исследования. Изучить условия присоединения борных кластеров к хлорин-цикленовому конъюгату для обеспечения таргетной доставки больших грузов борсодержащих контрастных агентов и сочетания ФД и БНЗТ.

Материалы и методы. Целевые соединения получены путём присоединения к хлорин-цикленовому конъюгату 1,4-диоксониевых производных бис (1,2-дикарболлида) кобальта в ацетонитриле при нагревании.

Результаты. Борные кластеры не обладают таргетным действием, в то время как порфирины и их аналоги служат для направленной доставки конъюгата в поврежденные клетки, где необходимо обеспечить высокое содержание изотопов бора-10 для увеличения эффективности БНЗТ. В данной работе были получены соединения с одним и двумя диоксониевыми



производными бис (1,2-дикарболлида) кобальта и их количество было оценено с помощью HRMS. Предполагается, что при увеличении числа присоединённых борных фрагментов будет расти активность молекулы для БНЗТ, сохраняя способность к ФД, таким образом полученные молекулы могут использоваться в качестве тераностических агентов.

Выводы. Были синтезированы конъюгаты с одним и двумя диоксониевыми производными бис (1,2-дикарболлида) кобальта.

КОМБИНАЦИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ И ПРОТОННОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ПРОЯВЛЕНИЙ ЛУЧЕВОГО ДЕРМАТИТА НА ПРИМЕРЕ САРКОМЫ М-1 КРЫС

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

Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ, Обнинск, Россия

Частым осложнением после лучевой терапии являются долго незаживающие влажные дерматиты, эрозии и язвы на коже. Нами установлено, что сочетание протонной и фотодинамической терапии саркомы М-1 крыс, позволяет полностью избежать этих последствий.

Цель исследования. Получить максимальный противоопухолевый эффект при комбинированном действии ФДТ и протонной терапии и оценить вклад ФДТ в снижение последствий лучевой терапии.

Материалы и методы. ФДТ проводилась с фотосенсибилизатором Фотодитазин в дозе 2,5 мг/кг, с плотностью энергии лазерного излучения 150 Дж/см² и плотностью мощности 0,48 Вт/см². Протонная терапия (ПТ) в дозе 32 Гр, с шириной пика Брега – 18 мм, энергии от 33 до 56,6 МэВ. Объем опухоли в день проведения ФДТ 0,3–0,4 см³. При комбинированном воздействии сначала проводилась ФДТ, а через 3 суток ПТ. Противоопухолевую эффективность оценивали: по коэффициенту абсолютного прироста опухоли (К); по торможению роста опухоли (ТРО,%); по частичной регрессии (ЧР,%); по полной регрессии опухоли (ПР,%); по увеличению продолжительности жизни (УПЖ,%); по полной излеченности животных на 90 сут после терапии. Контролем служили крысы-опухоленосители без какого-либо воздействия.

Результаты. Проведенные исследования показали значительный противоопухолевый эффект во всех опытных группах. Статистический анализ сравнения эффективности терапий не выявил достоверной разницы между опытными группами. Достоверность различий с высоким уровнем значимости ($p < 0.001$) определена только по сравнению с контролем. В группе с монотерапией протонами и в группе комбинированной терапии (ФДТ+ПТ) излеченность

животных на 90 сут была одинаковой 66,6%, но комплексные результаты были лучше в группе комбинированной терапии: у животных этой группы на 21 сут наблюдалась элиминация опухоли с зарастанием кожных покровов шерстью и отсутствие рубцов. У животных из группы монотерапии протонами на 7 сут наблюдалась полная резорбция опухоли и отсутствие каких-либо внешних повреждений кожи в области облучения, но на 14 сут образовывались долго незаживающие мокнущие дерматиты, приводящие в дальнейшем к изъязвлению, который заживали только к 90 сут с образованием рубцов.

Выводы. Комбинация ФДТ с фотодитазином и ПТ саркомы М-1 крыс позволила достичь высоких противоопухолевых эффектов и избежать нежелательных лучевых дерматитов.

СИНТЕЗ КОНЬЮГАНТОВ ПРИРОДНОГО БАКТЕРИОХЛОРИНА С ЦИКЛЕНОМ

Федотова М. К., Винокурова Е. И., Агеева Е. П., Грин М. А.

ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет», институт тонких химических технологий им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Цель исследования. Получение конъюгатов метилового эфира бактериофеофорбида а, обладающих поглощающей способностью в длинноволновой области спектра за счёт присоединения в различные положения тетраазамакроцикла (циклена).

Материалы и методы. Присоединение циклена в 13-ое положение метилового эфира бактериофеофорбида а проходило в основных условиях (DIPEA, CH_2Cl_2) за счёт нуклеофильного раскрытия пентанового экзоцикла. Получение конъюгата с цикленом в 3-ем положении бактериохлорина проводилось по механизму взаимодействия кето-группы с вторичным амином в присутствии пара-толуолсульфокислоты.

Получение конъюгатов метилового эфира бактериофеофорбида а с тетраазамакроциклом

Результаты. Было обнаружено, что при присоединении циклена по 3-ему положению бактериохлорина происходит bathochromное смещение полосы Q_3 в спектре поглощения конъюгата с 753 нм до 763 нм, в то время как у конъюгата с цикленом, присоеди-

ненным по 13-ому положению, длина волны поглощения составляла 757 нм. По данным электронных спектров видно, что положение тетраазамакроцикла относительно бактериохлорина оказывает влияние на общее сопряжение порфиринового кольца. Данное изменение структуры дает возможность дальнейшей модификации как цикленового фрагмента, так и макроцикла бактериохлорина для создания мультифункциональных платформ, сочетающих в себе терапевтические и диагностические задачи.

Выводы. Были получены конъюгаты бактериохлорина а с тетраазамакроциклом различной структуры и проанализированы их физико-химические свойства.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ В16 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОНЬЮГАТА ХЛОРИНА Е6 С ПСМА-ЛИГАНДОМ

Абрамова О. Б.¹, Каплан М. А.¹, Грин М. А.², Южаков В. В.¹, Суворов Н. В.², Миронов А. Ф.², Дрожжина В. В.¹, Чурикова Т. П.¹, Козловцева Е. А.¹, Каприн А. Д.³

¹Медицинский Радиологический Научный Центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

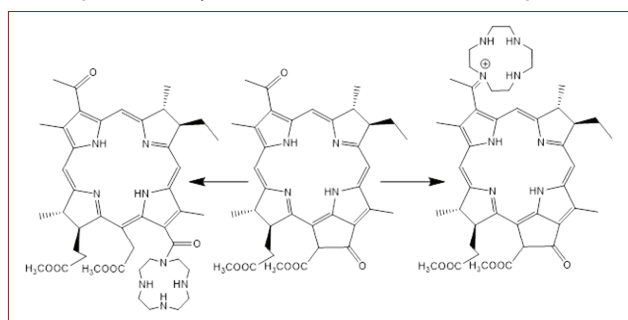
²ФГБОУ ВО «МИРЭА-Российский технологический университет», Москва, Россия

³ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Цель исследования. Получить максимальный противоопухолевый эффект с полной регрессией меланомы у 100% животных после проведения фотодинамической терапии (ФДТ) путем оптимального подбора доз и параметров лазерного излучения с ПСМА-таргетным хлорином е6.

Материалы и методы. Эффективность ФДТ меланомы В16 изучали на 110 мышах F1 гибридах (СВА × $C_{57}BL/6j$) массой 18–22 г. Меланому перевивали мышам в виде суспензии в объеме 0,10–0,15 мл под кожу бедра. В качестве контрольных использовались животные-опухоленосители того же срока перевивки. Динамику уровня накопления ФС в опухоли и нормальных тканях изучали спектрофлуоресцентным методом на комплексе ЛЭСА-01–«Биоспек». Источником лазерного излучения служил аппарат «Аткус-2».

В эксперименте исследованы следующие схемы ФДТ: дозы ФС – 2,5 и 5,0 мг/кг; внутривенное введение ФС, а также следующие комбинации световой дозы: $E=105$ и 144 Дж/см^2 , $P_s=0,25$ и $0,48 \text{ Вт/см}^2$; Эффективность терапии оценивали по торможению роста опухоли, по проценту животных с полной регрессией опухоли, по увеличению продолжительности жизни, по критерию излеченности на 90 сут после ФДТ, а также проводили гистологические



исследования зон воздействия лазером на 21 сут после лечения.

Результаты. Оптимальное время облучения по максимальному индексу контрастности после внутривенного введения ФС составило 30 мин. На 21 и 90 сут после ФДТ полная регрессия меланомы B16 отмечалась у 100% животных, кроме дозы $E=105 \text{ Дж/см}^2$, $Ps=0,25 \text{ Вт/см}^2$, где рост опухоли на 21 сут у части животных возобновлялся и процент животных с полной регрессией на 90 сут составил 87,5%.

Выводы. Простат-специфический мембранный антиген экспрессируется на клетках рака предстательной железы, а также на клетках меланомы. Учитывая ограниченные возможности инвазивной верификации меланомы и недостатки хирургического метода лечения этой опухоли, возможность проводить визуализацию и терапию опухоли оптическими методами с использованием фотосенсибилизатора с ПСМА-лигандом, обуславливающим повышенную селективность накопления в опухоли и высокий индекс контрастности опухоль/здоровая ткань, представляется очень актуальным и важным направлением исследований.

ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА: БИМЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ И ЕГО РЕЦЕПТОРА В КЛЕТОЧНОЙ МОДЕЛИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Искра Е. Л., Полякова В. О., Насыров Р. А.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия

Актуальность проблемы. Атопический дерматит (АД) – актуальная проблема детской дерматовенерологии, поскольку его дебют в большинстве случаев приходится на ранний детский возраст (у 60–70% детей – на первом году жизни). АД составляет 20–30% среди всех аллергических заболеваний детского возраста.

В основе развития АД лежит генетически запрограммированная особенность иммунного ответа организма на аллергены, в результате чего возникают иммунопатологические реакции. Наиболее значимой в патогенезе АД является реакция гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), в которой ведущую роль играют сенсибилизированные лимфоциты и их взаимодействие с аллергенами. Конечным результатом этой реакции является продукция медиаторов ГЗТ и развитие хронического иммунного воспаления и как следствие нарушение системы гемостаза.

Цель исследования. Изучение уровня экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецептора (VEGFR) в клеточной культуре атопического дерматита.

Материалы и методы исследования. Исследования проводились на клеточной культуре атопического дерматита и нормальной культуре фибробластов, в качестве группы сравнения. Иммуноцитохимическая реакция была проведена с первичными антителами к маркерам VEGF, VEGFR (Dako, 1:150), в качестве вторичных антител использовали Alexa 647; ядра докрасивали DAPI. Для изучения объектов получали спектры флуоресценции и определяли количественные характеристики на конфокальном микроскопе ZEISS LSM 800. Флуоресценцию с определенными спектральными характеристиками регистрировали в плоскости (по оси X-2D). Уровень экспрессии антител определяли, с помощью программы ImageJ, как относительную площадь экспрессии.

Результаты. Результаты исследования показали, что среднее значение площади экспрессии VEGF в группе с атопическим дерматитом составило $35,6 \pm 0,75$, что было в 2,7 раз меньше, чем в контрольной группе. Уровень экспрессии рецептора VEGF в культуре клеток атопического дерматита был снижен в 4 раза по сравнению с уровнем экспрессии этого маркера в группе сравнения.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют, что фактора роста эндотелия сосудов достоверно снижен в клеточной модели атопического дерматита, тогда как уровень экспрессии VEGFR в модели атопического дерматита снижается более значим. Полученные результаты могут свидетельствовать о важной роли изучаемых маркеров в оценке степени тяжести атопического дерматита и хронического иммунного воспаления.

Ключевые слова: атопический дерматит, конфокальная микроскопия, флуоресцентная диагностика

ВЛИЯНИЕ АМФИФИЛЬНЫХ ПОЛИМЕРОВ НА АКТИВНОСТЬ БЕНГАЛЬСКОГО РОЗОВОГО И МЕТИЛЕНОВОГО СИНЕГО В ФОТОГЕНЕРАЦИИ СИНГЛЕТНОГО КИСЛОРОДА

**Савко М. А.¹, Курьянова А. С.¹, Логинова Т. Ю.^{1,2},
Аксенова Н. А.¹, Соловьева А. Б.¹**

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н. Н. Семенова Российской академии наук, Москва, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет» институт тонких химических технологий им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

В настоящее время наряду с фотосенсибилизаторами порфириновой природы все более широкое распространение получают красители, в частности, веще-

ства тиозиновой и ксантеновой природы. Бенгальский розовый (БР) и метиленовый синий (МС) успешно применяются как для антимикробной фотодинамической терапии, так и для лечения различных опухолей [1,2]. Но они склонны к агрегации, что уменьшает их фотокаталитическую активность, кроме того, заставляет применять их в повышенной концентрации, что ведет к росту токсичности. Использование нетоксичных амфифильных полимеров (АП) способствует разагрегации молекул фотосенсибилизаторов. Ранее нами было показано, что в присутствии некоторых АП, в том числе плюроники F-127, эффективность порфириновых фотосенсибилизаторов при фотодинамическом воздействии на культуры опухолевых клеток, а также опухоли поверхностной локализации у лабораторных животных возрастала в 10–30 раз [3]. Целью данной работы было определение фотокаталитической активности МС и БР в модельной реакции фотоокисления триптофана в отсутствие и в присутствии различных биосовместимых амфифильных полимеров (АП), подбор оптимального полимера и соотношения концентраций АП-краситель. В качестве АП использовали: полиэтиленгликоль (ПЭГ), поливиниловый спирт (ПВС), поли-N-винилпирролидон (ПВП), плюроник F127, плюроник F108.

Было показано, что присутствие АП увеличивает эффективную константу фотоокисления триптофана ($K_{эфф}$) в присутствии красителей. Плюроник F108 в области концентраций 0,1 масс.% вызывает рост $K_{эфф}$ для БР на 30%. Присутствие ПЭГ и ПВП в концентрации более 1 масс.% увеличивает $K_{эфф}$ для МС на 30%. При добавлении ПВП к раствору БР $K_{эфф}$ возрастает в 2 раза при концентрациях ПВП более 2 масс.%. Подобные эффекты говорят о возможном образовании комплексов НФС-АП, что подтверждается также спектральными данными. Таким образом, перспективно применение МС совместно с ПЭГ и ПВП (более 1 масс.%) и БР с плюронином F108 (0,1 масс.%), ПВП (более 2 масс.%) в фотодинамической терапии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВО ИНТРАДЕРМАЛЬНОГО ТРАНСПОРТА (ИТ) ГЕЛЕВОГО ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА РАДАГЕЛЬ ПОСРЕДСТВОМ НЕАБЛЯТИВНОГО ФРАКЦИОННОГО ФОТОТЕРМОЛИЗА (НФФ).

Никонов С. Д.^{1,2}, Чернопятков Д. И.¹

¹ Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, ² Новосибирский НИИ туберкулёза МЗ РФ, Новосибирск, Россия

Введение. Арсенал аппликационных накожных фотосенсибилизаторов (ФС) для фотодинамической терапии (ФДТ) достаточен, но потенциал их проникновения ограничен эпидермисом.

Цель исследования. В экспериментах *in vivo* оценить усиление интрадермального транспорта гелевых ФС посредством лазерного неаблятивного фракционного фототермолиза.

Материалы и методы. ФС Радагель 0,5% (ООО«Радафарма»). Для ИТ формировали в эпидермисе микротермальные зоны путём НФФ излучением лазера Лахта-Милон ($\lambda=970$ нм) мощностью 4 Вт в сканирующем импульсно-периодическом режиме $10\div 10$ мс через световод с фокусатором и световым пятном 0,4 мм. В исследование включены 30 мышей-самцов линии НТАААКР в возрасте 3-х мес, разделённые на 3 равных группы. Группа 1 подвергалась НФФ кожи брюшной стенки с накожной аппликацией Радагеля-0,1 г на 30 мин. Группа 2 подвергалась только аппликации ФС в той же дозе на коже живота на 30 мин. В контрольной группе 3 не создавали накожных воздействий. После эвтаназии у всех особей иссекали из брюшной стенки кожный лоскут 0,5x1 см и готовили криосрезы на криостате НМ 550 OP (Zeiss, Германия) для лазерной конфокальной микроскопии при длине волны возбуждения флуоресценции 458 нм и регистрации интенсивности флуоресценции на 675 нм. Изображения получали на лазерном сканирующем микроскопе LSM 780 NLO AxioObserver Z1 (Zeiss, Германия). Значения флуоресценции ФС в условных единицах (у.е.) получали из всех слоёв кожи и рассчитывали эффективность ИТ ФС по коэффициенту из отношения интенсивности флуоресценции в сетчатом слое и в эпидермисе, умноженного на 100. Вычисление средних значений интенсивности флуоресценции и ошибки средней производилось с помощью инструмента «описательная статистика» программы Microsoft Excel.

Результаты. Процедура НФФ кожи с последующей аппликационной накожной фотосенсибилизацией обеспечила 27-кратное возрастание интрадермального транспорта Радагеля. **Выводы.** предварительная обработка кожи неабляционным фракционным фототермолизом обеспечивает многократное усиление интрадермального транспорта гелевого фотосенсибилизатора Радагель.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ИНАКТИВАЦИИ SARS-COV-2 IN VITRO РАДАХЛОРИНОМ

Никонов С. Д.^{2,5}, Святченко В. А.¹, Майоров А. П.^{1,2}, Гельфонд М. Л.⁴, Локтев В. Б.¹

¹ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, Новосибирская обл., Россия

²Новосибирский национальный исследовательский государственный университет (НГУ), Новосибирск, Россия

³Институт лазерной физики СОРАН, Новосибирск, Россия

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург, Россия

⁵Новосибирский НИИ туберкулёза МЗ РФ, Новосибирск, Россия

Цель исследования. Оценка противовирусной активности Радахлорина при фотодинамической инактивации вирусных суспензий SARS-CoV-2 и фотодинамической терапии (ФДТ) инфицированных данным вирусом перевиваемых клеток Vero E6.

Материалы и методы. Исследования выполнены в лаборатории уровня BSL3, сертифицированной для работы с патогенными биологическими агентами 2 группы опасности. Вирусный штамм RP/2020 SARS-CoV-2 культивировали в монослое клеток почки зеленой мартышки Vero E6 (коллекция ГНЦ ВБ Вектор) в среде Игла MEM с добавлением 5% эмбриональной сыворотки крупного рогатого скота и 40 мкг/мл сульфата гентамицина. Фотосенсибилизатор Радахлорин 3,5 мг/мл разводили в среде Игла MEM. Пластиковые пробирки с суспензией SARS-CoV-2 и пластиковые сосуды с культурой инфицированных клеток помещали в оригинальный «световой котёл» для ФДТ в режимах дозирования световой энергии 14 и 40 Дж/см², подаваемой от лазерного генератора Лахта Милон ($\lambda=662$ нм) при непрерывной мощности излучения 350 мВт и различных концентрациях радахлорина. Все клеточные культуры инкубировали в темноте при 37° С. Инфекционные титры коронавируса определяли через 48 ч после инфицирования клеток, результаты оценивали микроскопией по степени выраженности цитопатогенного действия (ТЦПД) и жизнеспособности клеток МТТ-методом.

Результаты. Фотодинамическое воздействие с Радахлорином инактивировало более 10^3 ТЦПД₅₀ SARS-CoV-2 в суспензии в течение 40–100 сек. После ФДТ образцов монослоя клеток Vero E6, заражённых дозой 10^3 ТЦПД₅₀ SARS-CoV-2, признаков вирусного повреждения и гибели клеток не обнаружено, в отличие от контрольных образцов без ФДТ. Эффективные защитные концентрации Радахлорина составили 0,05–0,5 мкг/мл.

Вывод. В экспериментах *in vitro* продемонстрирована высокая эффективность фотодинамической инактивации SARS-CoV-2 фотосенсибилизатором Радахлорин.

ИЗУЧЕНИЕ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ РАНЕВОЙ ПОВЕРХНОСТИ В ПОЛОСТИ ТРА В ОТВЕТ НА ВОЗДЕЙСТВИЕ НИЗКОДОЗНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Е. А. Дурново, Н. Ю. Орлинская, М. А. Шахова, В. А. Тараканова, С. А. Дурново
ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, Нижний Новгород, Россия

Цель исследования. Оценить влияние фотодинамического воздействия на процессы регенерации слизистой оболочки в полости рта.

Материалы и методы. Исследование выполнено на лабораторных животных (аутбредные особи крыс

стока линии Wistar, n=30) на базе вивария Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ. На слизистой оболочке щеки формировались дефекты диаметром 3 мм. На следующие сут локально наносился фотосенсибилизатор хлоринового ряда «Ревиксан» (Revixan Ltd., Россия) в дозе 1 мл на площадь раневой поверхности и выполнялось однократное световое воздействие (двухволновая установка «Гармония», Россия) в нескольких режимах: использованы длины волн 405 и 660 нм и их комбинация (405+660 нм) в дозах 10 Дж/см², 15 Дж/см² и 20 Дж/см² для каждой длины волны. Раны заживали вторичным натяжением. В послеоперационном периоде проводилось гистологическое исследование экспериментального материала (стандартная окраска гематоксилин-эозин), иммуногистохимическое исследование с целью определения содержания маркеров неоангиогенеза CD-31 и пролиферативной активности клеток Ki-67 и гистохимическое исследование по Массону, верифицирующее содержание коллагена 1 типа. Сроки послеоперационного контроля составили 3-и, 7-ые и 14-е сут.

Результаты. Наиболее благоприятные для течения раневого процесса показатели были получены при использовании ФДТ в режиме комбинированного воздействия (450+660 нм) в дозе 15 Дж/см². Отмечено усиление неоангиогенеза (положительная реакция CD-31) по сравнению с другими группами и группой контроля, где ИГХ реакция с этим антителом не прослеживалась. Повышение пролиферативной активности клеток (повышение индекса Ki-67 в 1,7 раз по сравнению с группой контроля и единичными положительными маркерами клеток в другом экспериментальном материале). Усиление синтеза коллагена 1 типа на 20% по сравнению с контрольной группой, и на 10% по сравнению с другими экспериментальными группами исследования.

Выводы. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что фотодинамическое воздействие с использованием комбинации длин волн 405 и 660 нм в дозе 15 Дж/см² повышает пролиферативную активность клеток, стимулирует процессы неоангиогенеза и коллагенообразования, что может способствовать сокращению сроков заживления раневого дефекта слизистой оболочки полости рта и уменьшению сроков полной эпителизации раны. Для получения статистически значимых результатов необходимо проведение дальнейших исследований.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТИЛЕНОВОГО СИНЕГО В КАЧЕСТВЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА ПРИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Чурикова Т. П., Козловцева Е. А., Абрамова О. Б., Дрожжина В. В., Каплан М. А., Иванов С. А.
Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ, Обнинск, Россия

Метиленовый синий известен, как препарат с бактериостатическим эффектом. Также ряд литературных источников указывает на возможность применения метиленового синего для борьбы с COVID-19 в качестве противовирусного препарата. Предполагается, что выделение активных форм кислорода в процессе облучения красным светом (фотодинамическая терапия (ФДТ)) будет способствовать элиминации вируса из организма.

Цель исследования. Изучить возможность применения метиленового синего в качестве фотосенсибилизатора с противоопухолевой эффективностью.

Материалы и методы. Работа выполнена на беспородных крысах массой 150–180 г. Саркому M-1 перевивали под кожу в область бедра.

Животные были разделены на 2 опытные группы и контрольную. В 1 группе ФС вводили внутривенно в дозе 10 мг/кг, плотность энергии $E=300$ Дж/см² и плотность мощности $P_s=0,48$ Вт/см². Во 2 группе ФС вводили внутривенно в дозе 5 мг/кг, плотность энергии $E=150$ Дж/см² и плотность мощности $P_s=0,48$ Вт/см². Контрольная группа без воздействия. Источником лазерного излучения служил полупроводниковый лазерный аппарат «Аткус – 2» с длиной волны излучения 662 ± 1 нм.

Результаты. Показано, что метиленовый синий хороший флуорофор, поэтому для контроля его содержания в тканях метод флуоресцентной спектроскопии применим. Пик флуоресценции составляет 660–670 нм. Также выявлена способность препарата накапливаться в быстро пролиферирующих тканях. Максимальный индекс контрастности опухоль/здоровая ткань наблюдался через 90 минут после введения препарата и составил 2,1 отн.ед. Однако, после проведения сеанса ФДТ животным в опытных группах, в течение первых 3 дней, никакой реакции не наблюдалось. А к 7 сут объем опухоли увеличился в 2 раза, по сравнению с контролем. Что свидетельствует о стимуляции опухолевого процесса в процессе облучения. Рост опухоли продолжался вплоть до 21 сут, после чего эксперимент был завершён.

Выводы. Таким образом, по результатам проведенных экспериментов, показано, что метиленовый синий является флуорофором и способен к накоплению в пролиферирующих тканях, но не оказывает фотодинамического действия на саркому M-1 крыс.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ИНАКТИВАЦИИ В ОТНОШЕНИИ УРОПАТОГЕННЫХ БАКТЕРИЙ

Иванова Т. С.¹, Елагин В. В.¹, Игнатова Н. И.¹, Стрельцова О. С.¹, Каменский В. А.²

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, Нижний Новгород, Россия

²ФГБНУ «Институт прикладной физики РАН», Нижний Новгород, Россия

На сегодняшний день основным методом лечения мочекаменной болезни является литотрипсия (дробление). Бактерии способны долгое время находиться в почечных камнях, частота выделения микроорганизмов из камней может достигать 60%. При проведении литотрипсии высока вероятность развития септических осложнений, которые не всегда поддаются антибиотикотерапии.

Цель исследования. Изучить возможность применения фотодинамической инактивации в отношении уропатогенных микроорганизмов, произвести подбор оптимальных параметров воздействия.

Материалы и методы. Для исследований использовали камни мочевыводящей системы и мочеточниковые стенты, полученные от пациентов. Фотодинамическую инактивацию проводили на уропатогенных микроорганизмах: *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus*. Определяли три параметра: концентрация фотосенсибилизатора (5 и 50 мкМоль), время инкубации штаммов с фотосенсибилизатором (15, 30 и 60 мин) и мощность лазера (50 мВт, 100 мВт и 150 мВт). После облучения материал инокулировали на питательный агар в чашки Петри. Подсчёт колоний проводили с помощью программы «Image J». Для оценки накопления фотосенсибилизатора использовали IVIS Spectrum (PerkinElmer Inc).

Результаты. Установлены оптимальная концентрация фотосенсибилизатора – 50 мкМоль и мощность лазера – 150 мВт. Было показано, что концентрация фотосенсибилизатора внутри клеток бактерий растёт при увеличении концентрации вещества в растворе. Время максимального накопления составило 30 минут для грамотрицательных микроорганизмов и 60 минут для грамположительных. Самыми чувствительными к облучению оказались энтерококки и стафилококки. Летальность в отношении протей составила около 84%; летальность кишечной палочки составила 32%.

Выводы. Исследования показали, что фотодинамическая инактивация оказывает выраженное бактерицидное и бактериостатическое действие на уропатогенные микроорганизмы, определены оптимальные параметры фотодинамического воздействия.

КОМПЛЕКСЫ ОЛОВА (IV) ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИО- И ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ.

Голодная В. В., Тихонов С. И., Евдокимова М. А., Демчук Н. Ю., Грин М. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский Технологический

Университет», Институт Тонких Химических Технологий, Москва, Россия

Цель исследования. Синтезировать комплексы олова (IV) на основе производных бактериохлорина.

Материалы и методы. В данной работе была разработана методика получения комплексов олова (IV) на основе аминокислот с дальнейшим присоединением к дипропоксикабактериопурину. Синтез данных комплексов основан на создании связей между триметилоловом и карбоксильной группы аминокислоты.

В качестве исходного фотосенсибилизатора был выбран дипропоксикабактериопуринимид, обладающий максимумом поглощения 800 нм. Комплексы на основе данного ФС уже были ранее исследованы в нашей научной группе.

Структура полученных соединений была подтверждена с помощью ЯМР- и ИК-спектроскопии, а также масс-спектрометрии. На ИК – спектрах были обнаружены характерные частоты колебаний связи Sn-O.

Результаты. В результате данной работы были получен ряд комплексов олова на основе таких аминокислот, как лизин, глицин, валин и гамма-аминомасляная кислота. Синтезированные соединения были конъюгированы с дипропоксикабактериопуринимидом.

Выводы. Полученные комплексы могут быть использованы для синтеза агентов комбинированного действия. Так как комплексы олова обладают схожей с цисплатином биологической активностью, однако за счет присоединенного ФС можно получить комбинированный эффект и повышенную селективность накопления.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФОТОКАТАЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГИДРОФОБНЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ ТЕТРАФЕНИЛПОРФИРИНОВ КАК ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ В ФДТ

Логонова Т. Ю.^{1,2}, Савко М. А.¹, Аксенова Н. А.¹, Соловьева А. Б.¹, Брагина Н. А.²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н. Н. Семенова Российской академии наук, Москва, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет» Институт тонких химических технологий им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Гидрофобные производные тетрафенилпорфирина (ТФП) обладают высоким потенциалом как фотосенсибилизаторы (ФС) в антимикробной фотодинамической терапии (АФДТ) благодаря их высокому квантовому выходу генерации синглетного кислорода.

Для использования в АФДТ гидрофобные порфирины переводят в водорастворимую форму, в частности, используя совместно с ФС в соответствующих препаратах биосовместимые ПАВ. В качестве таких ПАВ можно применить некоторые амфифильные полимеры (АП).

Цель исследования. Является определение фотокаталитической активности замещенных гидрофобных ТФП в модельных реакциях фотоокисления антрацена в хлороформе и триптофана в воде с подбором оптимального солюбилизатора для перевода ФС в водорастворимую форму. В данной работе в качестве ФС были использованы замещенные производные ТФП, а именно 5,10,15,20-тетра (4-гексилоксифенил) порфирин (ТФП4 ОС₆) и 5- (4-гидроксифенил)-10,15,20-три (4-тетрадецилоксифенил)порфирин (ТФПЗ ОС₁₄1 ОН). Для придания водорастворимости была осуществлена солюбилизация данных порфиринов нетоксичными АП – плурониками F-127 (для ТФПЗ ОС₁₄1 ОН) и P-85 (для ТФП4 ОС₆). Такой выбор обоснован различной гидрофобностью как ФС, так и плуроников. Показано, что эффективность исследуемых порфиринов в реакции фотоокисления антрацена в хлороформе не зависит от концентрации плуроников, что говорит об отсутствии взаимодействия молекул порфирина и плуроника в хлороформе. В водной среде солюбилизированные ФС обладают значительно большей ФА, чем в хлороформе. С увеличением концентрации F-127 в водной среде повышается ФА ТФПЗ ОС₁₄1 ОН в 1,4 раза, что говорит о возможном комплексообразовании в системе ТФПЗ ОС₁₄1 ОН – плуроник F-127, а во всем диапазоне исследуемых концентраций P-85 ФА ТФП4 ОС₆ практически не меняется. Таким образом, процесс солюбилизации позволяет получать водорастворимые фотокаталитически активные гидрофобные производные ТФП.

РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ IN VIVO ДЛЯ ОЦЕНКИ МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ ЛАЗЕРА БЛИЖНЕГО ИК-ДИАПАЗОНА, ПРИГОДНОЙ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ НОВЫХ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ ДЛЯ ФДТ

Ноев А. Н.^{1,2}, Морозова Н. Б.¹, Кармалина А. В.², Грин М. А.², Панкратов А. А.¹

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

²Институт тонких химических технологий им. М. В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА-Российский технологический университет», Москва, Россия

Цель исследования. Одним из основных способов уменьшения боли при ФДТ является исполь-

зование местных анестетиков, однако это связано с рисками развития серьёзных побочных эффектов. Решить проблему может разработка анестетиков нового поколения, активируемых внутри организма, а также разработку подходящих моделей *in vivo* для объективной оценки анестезирующего действия новых препаратов.

Материалы и методы. В работе использовалась разработанная нами установка на основе диодного лазера производства АЛХТ-ЭЛОМЕД с длиной волны излучения 810 нм. В работе использовались мыши-гибриды BDF₁, самки и самцы с массой 26±2 г. В качестве официального анестетика при валидации применялся 2% раствор лидокаина гидрохлорида (Renewall). Препарат вводился путём двух симметричных инъекций в корень хвоста. Общий объём инъекций варьировался от 0,04 до 0,1 мл.

Результаты. На основе лазера с длиной волны 810 нм была создана установка для оценки местноанестезирующего действия. Определённая оптимальная величина мощности излучения составила 0,4 Вт, что позволило регистрировать базовый ответ в течение 3,5±0,9 с. Наличие анестезирующего эффекта регистрировалось при времени ответа в 6 и более секунд, полной анестезии – при ответе в 20 и более сек. При использовании отработанного оптимального режима ноцицептивного воздействия был получен дозозависимый и воспроизводимый эффект при исследовании трёх доз лидокаина (31 мг/кг, 62 мг/кг и 77 мг/кг), что свидетельствует о валидности модели.

Выводы. Зафиксирован и изучен болевой ответ у мышей в ответ на воздействие лазера ближнего ИК-диапазона, считающегося перспективным для разработки новых фотосенсибилизаторов. Разработана методика и модель *in vivo*, пригодная для исследования новых анестетиков совместно с большинством известных фотосенсибилизаторов.

УГЛЕРОД-ДОНОРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ЗОЛОТА (I) В КАЧЕСТВЕ АГЕНТОВ ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ РАКА

Тихонов С. И., Олейник Е. С., Грин М. А.
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский Технологический Университет», Институт Тонких Химических Технологий, Москва, Россия

Цель исследования. Синтезировать углерод-донорные комплексы золота (I) в качестве агентов для комбинированной терапии рака.

Материалы и методы. В данной работе была разработана методика получения углерод-донорных прекурсоров на основе гистидина, гистамина и дипропоксикарбиопурпурина. В качестве лидерного фотосенсибилизатора был выбран дипропоксикар-

триопурпуринимид, обладающий максимумом поглощения 800 нм.

Для исследования механизма образования С-донорного комплекса золота (I) были проведены модельные реакции с ННС гистидина и гистамина. В ходе которых было выявлено образование комплексов золота (I).

В представленном исследовании был произведен подбор условий для того, чтобы избежать окисления макроцикла и образования других побочных продуктов. Наиболее эффективным оказалось использование 8% раствора йодида метана в ацетонитриле, нагрев проводился при 68–69 оС в течение 12 ч.

Результаты. Были получены конъюгаты О-пропилоксим-N-пропоксикарбиопурпуринимида гистидина и гистамина, а также модельные соединения комплексов золота (I) и данных аминокислот.

Выводы. Полученные конъюгаты обладают максимумом поглощения 800 нм, обладают потенциалом для использования в качестве агентов для комбинированной химио- и фотодинамической терапии.

ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ БАКТЕРИОХЛОРИНА

Тиганова И. Г.¹, Жижимова Ю. С.¹, Филипова Н. И.¹, Толордава Э. Р.¹, Макарова Е. А.⁴, Меерович Г. А.^{2,3}, Лукьянец Е. А.⁴

¹Научный центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи Минздрава РФ, Москва, Россия

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

³Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва, Россия

⁴Государственный научный центр НИОПИК, Москва, Россия

STUDY OF ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF BACTERIOCHLORIN DERIVATIVES AS PHOTOSENSITIZERS

Tiganova I.G.¹, Zhizhimova Yu. S.¹, Philipova N.I.¹, Tolordava E.R.¹, Makarova E.A.⁴, Meerovich G.A.^{2,3}, Lukanets E.A.⁴

¹Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health, Moscow, Russia

²Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

³National Research Nuclear University "MEPHI", Moscow, Russia

⁴Organic Intermediates and Dyes Institute, Moscow, Russia

Введение. Антибактериальная фотодинамическая терапия является перспективным методом в лечении локальных инфекций, однако использование в экспериментах известных фотосенсибилизато-

ров (ФС) красного спектрального диапазона не всегда обеспечивает высокую эффективность. В отличие от большинства используемых коротковолновых ФС, бактериохлорины имеют пик поглощения в ближней инфракрасной области, что обеспечивает максимально глубокое проникновение световой энергии в ткани. Это свойство ФС на основе бактериохлоринов делает их перспективными не только для лечения поверхностных инфекций кожи и слизистых, но и для терапии глубоких поражений, в частности, вызванных синегнойной палочкой (*Pseudomonas aeruginosa*).

Цель исследования. Сравнение антибактериальной активности 6 синтетических ФС из класса бактериохлоринов, различающихся числом катионных заместителей, степенью липофильности и массой (размером) молекулы в отношении грамотрицательных бактерий *Pseudomonas aeruginosa* и грамположительных *Staphylococcus aureus* in vitro.

Материалы и методы. В работе использовали клинические изоляты *Pseudomonas aeruginosa* 32 и *Staphylococcus aureus* 15. Изучаемые ФС были разработаны и синтезированы в ГНЦ НИОПИК. В экспериментах использовали свежеприготовленные водные растворы ФС или для амфифильных ФС водную дисперсию с 4% Коллифора ELP.

Облучение проводили светодиодным источником с $\lambda=760$ нм (БИОСПЕК), мощность составляла 25 мВт/см². Для планктонных бактерий определяли минимальную бактерицидную концентрацию всех ФС в стандартных условиях (исходный титр бактерий 10⁸ КОЕ/мл, инкубация с ФС 30 мин, доза световой энергии 25 Дж/см²). Эффективность фотодинамического воздействия на биопленки оценивали по сокращению числа живых бактерий после сенсбилизации различными ФС, облучения, разрушения биопленок мультиферментным препаратом BFR (BFR Products, Россия) и высевы на чашки десятикратных разведений. Микроскопию после окрашивания флуоресцентным красителем Live/Dead Biofilm Tracer (Invitrogen) использовали для выявления гибели бактерий в биопленках.

Результаты. Изученные катионные ФС обладали различной бактерицидной активностью в отношении планктонных бактерий, наименьшие значения МБК как для *P. aeruginosa* 32, так и для *S. aureus* 15 имели ФС с уменьшенным размером молекулы: амфифильный тетракаатионный ВС1-5, тетракаатионный ВС1-6 и октакаатионный ВС1-7. Эти наиболее эффективные ФС были испытаны в отношении биопленок бактерий *P. aeruginosa* 32 и *S. aureus* 15 и обеспечивали гибель до 99,999% бактерий в биопленках при 60 мин инкубации с 250 мкМ раствора ФС и облучении 100 Дж/см². Показана зависимость эффекта от концентрации ФС, времени инкубации с ФС до облучения и дозы световой энергии. Световая микроскопия биопленок обоих видов бактерий с флуоресцентным окрашиванием выявила гибель бактерий после обработки ФС и облучения.

Выводы. Эффективность катионных производных бактериохлорина в фотодинамической инактивации планктонных грамотрицательных бактерий *P. aeruginosa* 32 и грамположительных *S. aureus* 15 значительно и статистически достоверно возрастает при уменьшении массы молекул ФС. В отношении биопленок этих бактерий ФС с уменьшенной массой молекул имеют высокую антибактериальную эффективность.

THE DISTRIBUTION RESEARCH OF INDOCYANINE GREEN IN MOLECULAR AND NANOFORM ON THE TUMOR MODEL VIA VIDEO SYSTEM

Farrakhova D. S.¹, Maklygina Yu. S.¹, Yakovlev D. V.², Grachev P. V.¹, Ryabova A. V.¹, Bolotina L.³, Plyutinskaya A. D.⁴, Karmakova T. A.⁴, Pankratov A. A.⁴, Loschenov V. B.^{1,2}

¹Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

²Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

³Le Centre de Recherche en Automatique de Nancy, Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy, France

⁴National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

The aim. The synthesis of j-aggregates of indocyanine green for improvement the effectiveness of fluorescent diagnostics of tumor tissue during surgery or photodynamic exposure.

Materials and Methods. The comparative analysis of various form of indocyanine green was performed via fluorescent video system. Multicellular tumor spheroid and immunodeficient bg/bgj nude mice with FaDu human pharyngeal squamous carcinoma cell line were used as biological models.

Results. The interstitial distribution of the fluorescent dye in the molecular and the nanoform was studied in the biological models. Comparative analysis showed a different distribution of the studied fluorescent dyes in the pathological tissue: the molecular form of ICG – 5 min, ICG NP-24 hours.

Summary. J-aggregates of indocyanine green are promising photosensitizer for fluorescent diagnosis and photodynamic therapy due to their unique optical properties and selectivity of accumulation in tumor tissue. An increase of the fluorescent dye circulation time in the tumor environment was recorded from 30 minutes corresponding to the molecular form to 2 days corresponding to the nanostructured form, which is promising for the use of intraoperative navigation and subsequent photodynamic treatment.

Acknowledgements. The research was supported by the Russian Ministry of Science and Higher Edu-

cation RFMEFI61618X0096. Subsidy agreement No 14.616.21.0096 of 12.02.2018.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ САРКОМЫ 180

Адилходжаев А. А., Гильдиева М. С., Абдувалиев А. А., Бойко Е. В., Мусаева Ш. Н.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан

Цель исследования. Явилось определение противоопухолевой активности совместного воздействия стероидных гормонов тестостерона и эстрадиола и лазерного излучения в отношении экспериментальной опухоли саркома 180, имплантированной мышам линии BALB/c.

Экспериментальные животные были разбиты на 4 группы: группа I – животные получали тестостерон в дозе 5,0 мг/кг внутримышечно однократно, через 24 ч проводили облучение красным лазером длиной волны 680 нм, расстояния от источника излучения 10 см; группа II – животные получали эстрадиол в растительном масле *per os* в дозе 5,0 мг/кг однократно, через 24 ч проводили облучение красным лазером длиной волны 680 нм, расстояния от источника излучения 10 см; группа III – животным проводили облучение красным лазером длиной волны 680 нм, расстояния от источника излучения 10 см; группа IV – контроль, животные получали растворитель (растительное масло *per os* и физиологический раствор внутримышечно).

В группе II наблюдалось значительное снижение опухолевого роста: применение эстрадиола в дозе 5,0 мг/кг и последующее облучение опухоли лазером с длиной волны 680 нм и мощностью 250 мВт привело к торможению роста опухоли на 63,30%. Само облучение лазером с длиной волны 680 нм (группа III) не привело к статистически достоверному уменьшению массы и объема опухоли саркомы 180. Использование тестостерона в дозе 5,0 мг/кг и последовавшее за этим облучение лазером также не дало статистически достоверный терапевтический эффект.

Учитывая однократное введение препарата эстрадиола и последующий значительный терапевтический эффект, можно сделать вывод о высокой эффективности проведенной фотодинамической терапии лазером.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РИБОФЛАВИНА И НАНОРАЗМЕРНЫХ АПКОНВЕРТИРУЮЩИХ ФОСФОРОВ

Шолина Наталья Валериевна^{1,2}, Акасов Роман Александрович^{1,2},

Хоченков Дмитрий Александрович⁴, Генералова Алла Николаевна^{1,3}, Хайдуков Евгений Валерьевич^{1,2}.

¹ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, Москва, Россия

²ФГАОУ Первый московский государственный университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

³ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова» РАН, Москва, Россия

⁴ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Рибофлавин является эффективным нетоксичным фотосенсибилизатором (ФС), но его применение ограничено возбуждением в УФ и синем диапазонах спектра, проникающих в глубину ткани всего на несколько миллиметров. В связи с этим актуальной задачей становится разработка подходов, позволяющих возбуждать молекулы ФС в тканях, находящиеся на большей глубине. Наноразмерные апконвертирующие фосфоры (НАФ) представляют собой неорганические частицы с размером до 100 нм, способные эффективно преобразовывать возбуждающий ближний ИК свет, проникающий в биоткани на глубину до 3 см, в фотолюминесценцию УФ и видимого диапазона спектра. Это свойство позволяет рассматривать НАФ как посредника, обеспечивающего фотовозбуждение молекул рибофлавина на глубине ткани.

Цель исследования. Оценить эффект от ФДТ с использованием в качестве ФС рибофлавин и НАФ.

Материалы и методы. Водорастворимая форма рибофлавина – флавиномононуклеотид (ФМН) был использован в качестве ФС в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Эксперименты *in vitro* выполнены на клеточных линиях аденокарциномы молочной железы человека SK-BR-3, глиобластомы человека U-87 MG и глиомы крысы C6. Для фотоактивации ФМН на глубине ткани применялись НАФ со структурой ядро/оболочка $[\text{NaYF}_4: \text{Yb}^{3+}, \text{Tm}^{3+}/\text{NaYF}_4]$ и размером 70–80 нм, покрытые биосовместимым полимерным покрытием на основе тетраметиламмония гидрохлорида. ФДТ на основе ФМН, НАФ и лазерного излучения 975 нм проводилась на ксенографте SK-BR-3.

Результаты. В *in vitro* экспериментах было показано, что ФМН при облучении УФ светом может выступать в качестве эффективного ФС в отношении клеточных линий SK-BR-3, U-87 MG и C6. IC_{50} для глиом достигается при концентрации ФМН в культуральной среде ~ 30 мкМ, для SK-BR-3 это значение составляет ~ 50 мкМ. При этом в темных условиях токсический эффект от ФМН не проявляется до концентрации 5 мМ. С использованием НАФ удалось обеспечить фотовозбуждение ФМН в глубине опухолевой ткани –

продемонстрирован эффект от разового сеанса ФДТ с использованием света ближнего ИК диапазона, НАФ и ФМН на ксенографте SK-BR-3, торможение роста опухоли составило $85 \pm 5\%$.

Выводы. Продемонстрирована возможность применения рибофлавина в качестве ФС для ФДТ. Использование подхода, основанного на фотовозбуждении ФМН через антистоксовую фотолюминесценцию НАФ, позволяет реализовать метод ФДТ с применением света ближнего ИК диапазона спектра.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования в рамках выполнения работ по Государственному заданию ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН и Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 18-29-01021.

ПИРИДАЗИН-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ХЛОРОФИЛЛА А И ИХ ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ

Евтушкова П. П., Суворов Н. В., Медникова Е. А., Миронов А. Ф., Грин М. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский Технологический Университет», Институт Тонких Химических Технологий, Москва, Россия

Одним из перспективным направлением медицины является антимикробная ФДТ. Данная работа посвящена разработке катионных фотосенсибилизаторов, обладающих противомикробной активностью. Были синтезированы положительно заряженные пиридазин-замещенные производные хлорофилла а с использованием реакции тетразин-алкенового присоединения. Нами был получен ряд конъюгатов на основе хлорина е₆, изохлорина е₄ и хлорина р₆ с 3-фенил-1,2,4,5-тетразином, которые затем были кватернизованы с использованием метилиодида. Полу-

ченные соединения обладают поглощением в диапазоне 670–710 нм. На основе всех полученных ФС была разработана как водорастворимая лекарственная форма для инъекционного введения, так и гель для местного применения.

ФОТОДИНАМИЧЕСКИ ИНДУЦИРОВАННОЕ ОСТРОЕ ВОСПАЛЕНИЕ КАК МОДЕЛЬ ДЛЯ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ АНГИОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ

Гришачева Т. Г.¹, Сонин Д. Л.², Файзуллина Д. Р.¹, Петрищев Н. Н.¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Повреждение тканей при фотодинамическом воздействии (ФВ) является следствием фотохимических реакций, вызывающих образование активных форм кислорода (АФК), которым отводят ведущую роль в развитии наблюдаемых эффектов, в том числе, нарушений микроциркуляции (МКЦ). Усиление свободно-радикального окисления – один из универсальных механизмов развития многих патологических процессов, в том числе, воспаления и ишемии.

Цель исследования. Оценить возможность применения модели острого воспаления, индуцированного ФВ, для изучения ангиопротективного действия препаратов на доклиническом этапе.

Материалы и методы. Опыты выполнены на половозрелых крысах-самцах линии Wistar (n=48). Через 3 ч после в/в введения радахлорина – 5 мг/кг (Радафарма, РФ) крыс наркотизировали препаратами золетил 50 (VIRBAC, Франция) и ксила (De Adelaar B.V., Нидерланды), производили катетеризацию яремной вены. Участок кожи спины площадью 0,78 см²

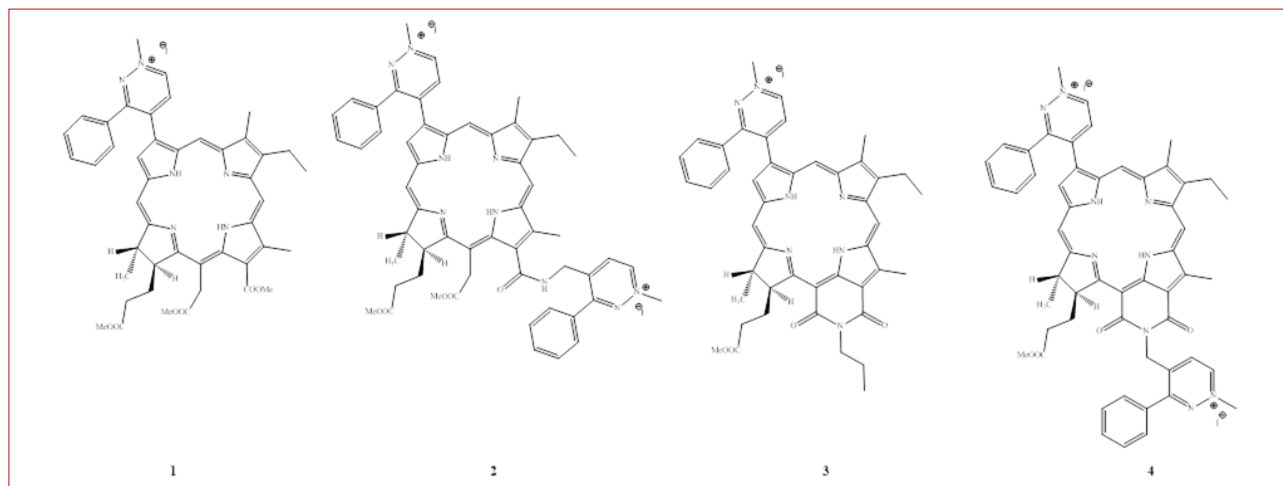


Рис. 1. Катионные ФС на основе производных хлорофилла а.

облучали с помощью полупроводникового лазера АЛОД-01 (Алком медика, РФ). Параметры облучения: $\lambda = 662$ нм, диаметр облучаемой поверхности – 10 мм, мощность – 0,1 Вт, плотность мощности – 0,127 Вт/см², плотность энергии – 50 Дж/см². Сразу после этого крысам в/в вводили препараты: гидрокортизон (ГК)/квинакрин (КК)/этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭС) (n=18), а группе сравнения – физиологический раствор (ФР) в том же объеме (n=6). Оценку влияния препаратов на микроциркуляцию кожи производили методом лазерной доплеровской флоуметрии сразу и через час после введения. Проведены исследования пленочных препаратов тучных клеток (ТК) кожи через 1 час после облучения.

Результаты. В контрольной группе сразу после облучения наблюдалось значимое уменьшение кровотока в коже до 1,9 [1,4;2,3] п.е. по сравнению с исходным значением – 4,4 [3,9;5,4] п.е. ($p < 0,001$), а через час – частичное восстановление до 3,7 [3,3;4,0] п.е. По данным литературы при ФВ острые нарушения МКЦ связаны с увеличением проницаемости капилляров и нарушением реологических свойств крови. В данном эксперименте изменения носили частично обратимый характер. После введения ГК сразу после облучения кровотока снижался всего на 9,56% от исходного, однако через час не превышал значений группы сравнения. Аналогичная закономерность наблюдалась и в опытах с ЭС. В опытах с введением КК сразу после введения кровотока снизился только на 28,3% от исходного, что значительно меньше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$), а через 1 ч наблюдалось полное восстановление перфузии кожи.

Выводы. Все исследуемые препараты снижали выраженность нарушений перфузии сразу после облучения, особенно ГК и ЭС. Ангиопротективный эффект ГК и ЭС по продолжительности был менее выражен, чем после введения КК. Исходя из данных о роли АФК в механизме нарушений МКЦ при ФВ, можно сделать вывод о том, что в наших опытах исследуемые препараты продемонстрировали антиоксидантную и противовоспалительную активность. В специальных исследованиях была выявлена положительная корреляция между степенью дегрануляции ТК кожи и тканевой перфузией после введения использованных в работе препаратов. Таким образом, модель острого воспаления, индуцированная ФВ оказалась информативна для сравнительной оценки антипротекторного действия препаратов.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ РАЗЛИЧНОГО ХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ В PARAMESCIUM CAUDATUM

Файзуллина Д. Р.¹, Гришачева Т. Г.¹,
Муслимов А. Р.², Чистякова Л. В.³, Корнева Е. А.⁴,
Петрищев Н. Н.¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
²НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Россия
³Зоологический институт РАН, Санкт-Петербург, Россия
⁴ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования. В качестве объекта для изучения накопления и распределения фотосенсибилизаторов (ФС) предложено одноклеточное простейшее – *Paramecium caudatum* (P.caudatum). Использование простейших позволяет избежать этических проблем, снижает стоимость исследований, генетическая гомогенность упрощает трактовку результатов, короткий жизненный цикл и большое количество быстро воспроизводимого материала позволяет проводить большое количество экспериментов.

Материалы и методы. В работе использовали культуру *P. caudatum* Ehrenberg, 1838, которая была предоставлена «Музеем культуры микроорганизмов» СПбГУ. ФС, использованные в работе – радахлорин (РДХ) «Радафарма», РФ; бенгальский розовый (БР), «Acros organics», США; копропорфирин (КПФ), «Элест», РФ. Использовали концентрации: 4,4 мг/мл, 9,8 мг/мл, 40 мг/мл, соответственно, pH=7,2. Определяли LD₅₀ и LD₁₀₀. Наблюдение объектов производили на микроскопе Wild M420 Makroskop (Wild Heerebrug Ltd., Швейцария) с объективом Macrozoom 1:5. После инкубации клеток в готовых водных растворах в течение 15 минут, их отмывали и фиксировали на стеклах с силановым покрытием в глицерине. Затем выполняли флуоресцентную микроскопию (Leica, Germany) и конфокальную сканирующую лазерную микроскопию (LSM Zeiss, Germany). Для визуализации ядерного аппарата и митохондрий – DAPI и MitoTracker™ Red FM (Thermo Fisher Scientific, США). Для получения фотодинамического эффекта проводили лазерное облучение ($\lambda = 662,635,532$ нм) с плотностью энергии 1 Дж/см².

Результаты. Особенности распределения РДХ и БР в клетках инфузорий являются: их накопление в ресничках, в цистофаринксе и в трихоцистах, визуализация в цитоплазме (митохондрии). Отсутствие накопления в ядерном аппарате (макро- и микронуклеус) демонстрирует отрицательную генотоксичность ФС. Мембрана кортекса лучше визуализируется в присутствии РДХ. КПФ, удавалось визуализировать только в эндосомах, не зафиксировано его накопление в цитоплазме в концентрации с отсутствием цитотоксичности. Несмотря на это, лазерное облучение

соответствующими длинами волн с плотностью энергии 1 Дж/см² приводило к 100% гибели клеток.

Выводы. P. caudatum могут применяться в доклинических исследованиях новых ФС различного химического строения. Отличия в накоплении и распределении препаратов влияют на выбор концентрации, используемой для достижения фотодинамического эффекта и параметров облучения. Выбранные простейшие имеют сравнительно крупный размер, культуры клеток широко доступны и легко культивируются. Данные, полученные при анализе флуоресцентных изображений, показали, что все использованные в работе ФС обладают отрицательной генотоксичностью. Однако после фотодинамического воздействия происходит нарушение целостности ядерного аппарата – кариорексис, который следует расценивать как этап гибели клетки в ответ на повреждающее воздействие. P. caudatum в присутствии ФС становятся высоко чувствительны к световому воздействию, что позволяет наблюдать развитие фотодинамического эффекта *in vivo*.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ СВЕТОРАССЕЯНИЯ, КРОВЕНАПОЛНЕНИЯ ТКАНЕЙ И ВРЕМЕНИ ЭКСПОЗИЦИИ СИГНАЛА НА ТОЧНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ПРОТОПОРФИРИНА IX ПО СПЕКТРУ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ

**Савельева Т. А.^{1,2}, Кустов Д. М.¹, Ахлюстина Е. В.²,
Меерович Г. А.^{1,2}, Лощенов В. Б.^{1,2}**

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

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

При интраоперационной флуоресцентной навигации во время удалении различных новообразований во многих случаях оптические свойства варьируют многократно за счет деструктуризации тканей, изменения кровенаполнения и гипоксии, вызванных опухолевым ростом.

Цель исследования. Данной работы было исследование влияния светорассеяния, кровенаполнения тканей, степени оксигенации гемоглобина и времени экспозиции сигнала на точность определения концентрации протопорфирина IX по спектру флуоресценции при возбуждении ее на 632.8 нм.

Материалы и методы. Исследования проводились на оптических фантомах биологических тканей на основе жировой эмульсии, протопорфирина IX и крови в концентрациях, релевантных нормальным и опухолевым тканям головного мозга. Измерение спектров флуоресценции проводилось на спектрометре ЛЭСА-01-БИОСПЕК в режиме одновременной регистрации со спектрами диффузного отражения широкополосного излучения в диапазоне 500–600 нм. Для

моделирования гипоксии тканей была использована вентиляция оптических фантомов азотом.

Результаты. Были измерены спектры флуоресценции в зависимости от указанных параметров и получены зависимости, которые могут быть использованы для корректировки алгоритма вычисления концентрации фотосенсибилизатора по спектру флуоресценции.

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

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ТЕРАНОСТИКОВ НА ОСНОВЕ НАФТАЛОИМИДА И БАКТЕРИОХЛОРИНА, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

**Морозова Н. Б.¹, Плютинская А. Д.¹,
Плотникова Е. А.¹, Панкратов А. А.¹, Захарко М. А.²,
Панченко П. А.², Федорова О. А.², Притьмов Д. А.³,
Мионов А. Ф.³, Грин М. А.³**

¹ МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ
радиологии» Минздрава России, Российская
Федерация, Москва, Россия

² ФГБУН ИНЭОС им. А. Н. Несмеянова РАН, Российская
Федерация, Москва, Россия

³ ИТХТ им. М. В. Ломоносова, МИРЭА – Российский
технологический университет, Российская
Федерация, Москва, Россия

Разработка новых методов, включающих в себя одновременно диагностику и лечение злокачественных новообразований, является на сегодняшний день актуальной задачей.

Цель исследования. Настоящего исследования являлось изучение *in vivo* специфической активности тераностиков на основе конъюгатов нафталоимидных красителей и бактериохлорина, предназначенных для флуоресцентной диагностики (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ) опухолей.

Материалы и методы. В качестве тераностиков исследовали конъюгаты нафталоимидных красителей и фотосенсибилизатора (ФС) – пропаргила (ПК1, ПК2, ПК3). При возбуждении светом с длиной волны, соответствующей максимуму поглощения красителя (в области 350–550 нм), в молекуле конъюгата происходит перенос энергии с красителя на пропаргил, что увеличивает интенсивность его флуоресценции в 11–18 раз. При наличии высокой флуоресценции и флуоресцентной контрастности появляется возможность использовать исследуемые конъюгаты в качестве ФС не только для ФДТ, но и для ФД злокачественных новообразований. В работе оценили распределение ФС

в опухолевой и окружающей опухоль ткани, флуоресцентную контрастность, фотоиндуцированную противоопухолевую активность у мышей с саркомой S37 (объем опухоли $204 \pm 23 \text{ мм}^3$), а также элементы фармакокинетики у интактных мышей. Для изучения биораспределения и фармакокинетики использовали контактный метод локальной флуоресцентной спектроскопии (ЛЭСА-1, БИОСПЕК, Россия). В качестве источника излучения для проведения ФДТ применяли галогеновую лампу АТО-1–150 (Россия) со стеклянными фильтрами: КС-19 (695–2500 нм), в который попадает первый пик поглощения пропаргила (752 нм), и СЗС-21 (350–550 нм), в который попадает второй пик поглощения пропаргила (520 нм) и пики поглощения нафталимидных красителей: К1 (420 нм), К2 (460 нм), К3 (490 нм). Рассчитывали флуоресцентную контрастность как соотношение нормированной флуоресценции (ФН) в опухолевой и окружающей ткани. Противоопухолевую активность оценивали по числу полных ремиссий (ЧПР) в группе (в%) на 90 сут после лечения.

Результаты. Все конъюгаты (ПК1, ПК2, ПК3) и пропаргил (П) быстро накапливались в опухолевой ткани саркомы S37, достигая максимальных значений через 1 ч после введения. Конъюгаты в течение 2-х сут аккумулировались в опухолевой ткани в отличие от пропаргила, который через сутки уже не регистрировался. Максимальная флуоресцентная контрастность относительно кожи – 12,29 отн. ед. выявлена для конъюгата ПК1 через 1 ч после его внутривенного введения. Для конъюгата ПК2 в этот же срок ФК была ниже (7,27 отн. ед.), а для конъюгата ПК3 и пропаргила – существенно ниже (2,15 и 1,53 отн. ед., соответственно). При использовании терапевтических режимов проведения ФДТ (доза ФС 5,0 мг/кг (рассчитанная по пропаргилу), плотность мощности 150 мВт/см², плотность энергии 300 Дж/см², интервал между введением и облучением 1 ч) все конъюгаты обладали высокой противоопухолевой активностью в отношении саркомы мыши S-37. При облучении с использованием фильтра КС-19 эффективность конъюгатов и пропаргила не имела отличий (ЧПР достигало 20%). При использовании фильтра СЗС-21 эффективность всех конъюгатов в отличие от пропаргила возрастала, наиболее высокой противоопухолевой активностью обладали два конъюгата ПК1 и ПК2 (ЧПР достигало 60%). В сыворотке крови интактных животных все конъюгаты и пропаргил регистрировались в течение суток после внутривенного введения, однако через 15 мин ФН конъюгатов была выше, чем пропаргила на 40–60%.

Выводы. При изучении флуоресцентной контрастности, противоопухолевой активности ФДТ и элементов фармакокинетики выявлен наиболее перспективный для дальнейших исследований конъюгат: метиловый эфир пропаргил-бактериохлорина еб +

диметокси-стерилнафталиимид – (ПК1), который предлагается использовать в качестве тераностика для ФД и ФДТ злокачественных новообразований.

РАЗРАБОТКА ДВУХБАЛЛОННОГО УСТРОЙСТВА ДЛЯ ФДТ ОПЕРАЦИОННОГО ЛОЖА ГЛИОБЛАСТОМЫ

Козликина Е. И.^{1,2}, Кустов Д. М.²

¹НИЯУ МИФИ, Москва, Россия

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

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

Материалы и методы. Разработанная установка состояла из двух баллонов: латексного сферической формы, находящегося внутри полиуретанового баллона цилиндрической формы. Каждый баллон имел собственный путь подачи интралипида за счет пропускания одной трубки через другую. Во внутренний баллон проведен цилиндрический диффузор с диаметром 1 мм и длиной 13.8 мм. Использовался источник лазерного излучения с длиной волны 635 нм. Интенсивность лазерного излучения последовательно измерялась на поверхности внешнего баллона при концентрациях интралипида 0.1%, 0.3%, 0.5%, используя волоконно-оптический спектрометр. С целью проверки полученного в результате эксперимента значения и характера распространения плотности мощности лазерного излучения использовался метод Монте-Карло для распространения излучения в среде в виде потока модельных волновых пакетов.

Результаты. Получены распределения интенсивностей рассеянного лазерного излучения, зарегистрированных при прохождении через оба баллона. До границы баллона характер распространения соответствует прохождению лазерного излучения через рассеивающую среду с параметрами: $\mu_a=0.011/\text{см}$, $\mu_s=121/\text{см}$, $g=0.71$. При концентрации интралипида 0.5% достигнута равномерность интенсивности излучения. При выходной мощности диффузора 1 Вт получена плотность мощности излучения баллона 70 мВт/см². Данная плотность мощности выходного излучения не превышает безопасного порога для человека.

Выводы: Разработано новое устройство для проведения ФДТ ложа удаленной опухоли мозга. Оптимальная концентрация интралипида для разработанной конфигурации и для прогнозируемого использования составляет 0.5%.

INVESTIGATION OF THE INTRATISSUE ACCUMULATION OF PHOTOSENSITIZER IN THE MOLECULAR AND THE NANOFORM ON THE HYBRID IMMUNODEFICIENCY BG/BGJ NUDE-MICE BY SPECTROSCOPIC METHODS

Maklygina Yu. S.¹, Farrakhova D. S.¹, Grachev P. V.¹, Ryabova A. V.¹, Bezdetnaya L.², Plyutinskaya A. D.³, Karmakova T. A.³, Pankratov A. A.³, Loschenov V. B.¹

¹Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

²Le Centre de Recherche en Automatique de Nancy, Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy, France

⁴National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

The aim. The research of the photosensitizer distribution in the molecular and the nanoform in on preclinical models of tumor by assessing of luminescent navigation and noninvasive determination of the localization and accumulation at appropriate time points after intravenous administration of drugs.

Materials and Methods. A human hypopharyngeal carcinoma FaDu cell line was used to model head and neck tumors, which was transferred to experimental immunodeficiency bg/bgj nude-mice from both sides. The photosensitizer based on Chlorin e6 was chosen as the most perspective in clinical practice. The photosensitizer in nanoform based on Pheophorbide-a was used due to convenient spectroscopic properties. Intraoperative navigation of head and neck tumors was conducted by fluorescent video system and opto-fiber spectroscopic system.

Results. The obtained results of the human hypopharyngeal tumor model in experimental animals allow establishing the pharmacokinetics (the period of maximum accumulation and elimination) for each studied photosensitizers. Accumulation maxima were established for the photosensitizers in the molecular and nanoform in the tumor, normal tissue and in the excretory organs.

Summary. The results of a targeted study of the malignant neoplasm cells for each studied photosensitizers in the biological tissue by spectroscopic methods allowed drawing conclusions about the effectiveness and possible mechanisms of tumor destruction by further photodynamic therapy.

ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПУЛЬПЫ И ПЕРИОДОНТА

Рабинович И. М., Захарова К. Е. А. В. Васильев
ФГБУ НИИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» МЗ РФ, Москва, Россия

Цель исследования. Повышение эффективности лечения заболеваний пульпы и периодонта при вну-

триканальном использовании фотодинамического воздействия (ФДВ).

Материалы и методы. Клинико-лабораторное исследование основывалось на изучении обсеменности корневых каналов зубов при заболеваниях пульпы и периодонта патогенной микрофлорой, а именно: *Enterococcus faecalis*, *Candida Albicans*, *Escherichia coli* и *Staphylococcus Aureus* до и после ФДВ. Также, в эксперименте с применением электронно-микроскопического исследования было изучено удаление смазанного слоя после механической обработки корневых каналов в устьевой части, средней трети и апикальной части. Время аппликации фотосенсибилизатора – фотодитазина в канале составляло 1; 1,5; 2; 3 мин, а время воздействия лазерного излучения также 1; 2 и 3 мин. Длина волны источника излучения 661–666 нм, мощность излучения 300–400 мВт.

Результаты. По данным микробиологического исследования, проведенного до и после ФДВ, выявлено: обсемененность изучаемой микрофлоры до ФДВ при заболеваниях пульпы составляла от 25 до 68%, при заболеваниях периодонта от 57 до 100%, а после воздействия соответственно от 8 до 13% и от 12 до 24%.

В результате проведенного экспериментального исследования по изучению удаления смазанного слоя было выявлено, что фотоактивация 0,5% геля Фотодитазина источником света, лазерным или диодным, с длиной волны 661–666 нм и мощностью 300–400 мВт, является эффективной методикой удаления смазанного слоя стенки корневого канала и, соответственно, способствует максимальному открытию дентинных канальцев на глубину до 2–3 мкм. Наилучший результат (максимальное количество открытых дентинных канальцев, отсутствие смазанного слоя) наблюдался при экспозиции фотодитазина в течение 3 мин и времени лазерного воздействия в течение 2 мин.

Таким образом, предложенная и апробированная методика фотодинамической терапии при лечении заболеваний пульпы и периодонта, является эффективной и может быть дополнением к стандартному протоколу медикаментозной обработки корневых каналов. Она удобна и проста в исполнении и может быть с успехом использована врачами на амбулаторном стоматологическом приеме.

ИЗУЧЕНИЕ MORFOFUNKЦИОНАЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ РАНЕВОЙ ПОВЕРХНОСТИ В ПОЛОСТИ РТА В ОТВЕТ НА ВОЗДЕЙСТВИЕ НИЗКОДОЗНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Дурново Е. А., Орлинская Н. Ю., Шахова М. А.,
Тараканова В. А., Дурново С. А.
ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, Нижний Новгород, Россия

Цель исследования. Оценить влияние фотодинамического воздействия на процессы регенерации слизистой оболочки в полости рта.

Материалы и методы. Исследование выполнено на лабораторных животных (аутбредные особи крыс стока линии Wistar, n=30) на базе вивария Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ. На слизистой оболочке щеки формировались дефекты диаметром 3 мм. На следующие сутки локально наносился фотосенсибилизатор хлоринового ряда «Ревиксан» (Revixan Ltd., Россия) в дозе 1 мл на площадь раневой поверхности и выполнялось однократное световое воздействие (двухволновая установка «Гармония», Россия) в нескольких режимах: использованы длины волн 405 и 660 нм и их комбинация (405+660 нм) в дозах 10 Дж/см², 15 Дж/см² и 20 Дж/см² для каждой длины волны. Раны заживали вторичным натяжением. В послеоперационном периоде проводилось гистологическое исследование экспериментального материала (стандартная окраска гематоксилин-эозин), иммуногистохимическое исследование с целью определения содержания маркеров неоангиогенеза CD-31 и пролиферативной активности клеток Ki-67 и гистохимическое исследование по Массону, верифицирующее содержание коллагена 1 типа. Сроки послеоперационного контроля составили 3-и, 7-ые и 14-е сут.

Результаты. Наиболее благоприятные для течения раневого процесса показатели были получены при использовании ФДТ в режиме комбинированного воздействия (450+660 нм) в дозе 15 Дж/см². Отмечено усиление неоангиогенеза (положительная реакция CD-31) по сравнению с другими группами и группой контроля, где ИГХ реакция с этим антителом не прослеживалась. Повышение пролиферативной активности клеток (повышение индекса Ki-67 в 1,7 раз по сравнению с группой контроля и единичными положительными маркерами клеток в другом экспериментальном материале). Усиление синтеза коллагена 1 типа на 20% по сравнению с контрольной группой, и на 10% по сравнению с другими экспериментальными группами исследования.

Выводы. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что фотодинамическое воздействие с использованием комбинации длин волн 405 и 660 нм в дозе 15 Дж/см² повышает пролиферативную активность клеток, стимулирует процессы неоангиогенеза и коллагенообразования, что может способствовать сокращению сроков заживления раневого дефекта слизистой оболочки полости рта и уменьшению сроков полной эпителизации раны. Для получения статистически значимых результатов необходимо проведение дальнейших исследований.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

РОЛЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

Орехова Л. Ю., Лобода Е. С., Спецакова М. Л.
ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлов»,
Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования. Изучение эффективности применения метода фотодинамической терапии (ФДТ) как элемента системы антибактериальной и противовоспалительной терапии в лечении и профилактике заболеваний пародонтита на различных этапах пародонтологического лечения.

Материалы и методы. Исследование было проведено на базе кафедры стоматологии терапевтической и пародонтологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова и ГПЦ ПАКС. Исследование носило контролируемый характер. Нами были обследованы 47 пациентов (средний возраст $49,30 \pm 1,02$ года) с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести, разделенных на группы: основную – базовая терапия + ФДТ (фотосенсибилизатор – водный раствор хлорида толония, лазерное излучение: длина волны 635 нм), и контрольную – только базовая терапия. Оценка осуществлялась с помощью гигиенических (ОHI-S) и пародонтальных индексов (PMA, PDD, BOP), результатов ультразвуковой доплерографии микроциркуляторного русла тканей пародонта. Образцы содержимого пародонтальных карманов подвергались микробиологическому исследованию с применением бактериального культивирования. Количество пародонтопатогенов и клинические параметры, включая индекс гигиены, клиническую потерю прикрепления, глубину кармана, кровоточивость при зондировании, измеряли в начале исследования, через 1, 3 и 6 мес.

Результаты. Результатом в группе ФДТ + базовая терапия оказалось улучшение всех клинических параметров BOP, PDD, PMA и уменьшение количества основных пародонтопатогенов по сравнению с контрольной группой в течение всего срока наблюдения. Средняя линейная и объемная скорости кровотока увеличились более чем в 2 и в 2,5 раза соответственно в основной и 0,4 раза в контрольной, максимальная систолическая скорость увеличилась в 3 раза в основной и не увеличилась в контрольной группе, соответственно.

Выводы. Метод ФДТ повышает эффективность комплексного лечения заболеваний пародонта по сравнению с применением только базовой терапии на всех этапах пародонтологического лечения. При лечении хронического генерализованного пародонтита легкой и средней степени тяжести на различных

этапах пародонтальной терапии для повышения ее эффективности и продления сроков ремиссии в качестве ФДТ.

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАРОДОНТИТА МЕТОДОМ ФДТ

Кречина Е. К., Кукса Е. Ю., Гусева И. Е., Рожнова Е. В.
ФГБУ Национальный медицинский
исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России,
Москва, Россия

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

Материалы и методы. Проведено клиничко – функциональное обследование и лечение методом ФДТ 70 человек (в возрасте от 30 до 45 лет) с диагнозом хронический пародонтит средней степени. Всем пациентам было проведено комплексное лечение заболевания, которое включало: санацию полости рта, снятие зубных отложений и кюретаж пародонтальных карманов (ПК) с последующим проведением ФДТ с 1% гелем «Гелеофор» с помощью светодиодного облучателя АФС «Спектр» с длиной волны 660 нм и мощностью 2,5 Вт, время воздействия – 5–7 мин, курс составил 4–5 процедуры. Методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью прибора ЛАКК-М оценивали состояние микроциркуляции в тканях пародонта по показателям: (M), характеризующего уровень тканевого кровотока; параметру – «σ», определяющему интенсивность кровотока, а также ПШ – показатель шунтирования; методом оксиметрии (ОТО) определяли: индекс перфузионной сатурации кислорода (Sm) в тканях пародонта, индекс удельного потребления кислорода в тканях (U) и уровень оксигенации (SpO₂). Результаты оценивали до, после лечения и через 6 и 12 мес. Статистическая обработка результатов проведена с использованием программ «MS Excel» и «MS Access».

Результаты. Исходное состояние в тканях пародонта характеризовалось снижением уровня кровотока на 20–30%, показателей оксигенации на 15–20%. Показатель шунтирования (ПШ) превышал значение $1,0 \pm 0,1$, что характеризовало превалирование шунтирующего кровотока и связано с воспалением в тканях пародонта. После курса лечения уровень микроциркуляции возрос на 16–20%, показатель шунтирования снижался до $0,6 \pm 0,1$, что характеризовало улучшение функционирования микроциркуляции. По данным оксиметрии уровень оксигенации возрас-

тал на 15%, и скорость потребления кислорода увеличивалась на 20%, что свидетельствовало об улучшении кислородного обмена в тканях кровотока. Отдаленные результаты лечения через 6 и 12 мес показали дальнейшее улучшение показателей микроциркуляции и оксигенации и они приближались к норме.

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

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОБОСНОВАНИЯ АЛГОРИТМА ФОТОДИНАМИЧЕСКОГО МЕТОДА ОТБЕЛИВАНИЯ ЗУБОВ

Коршунова А. В.¹, Зорина О. А.^{1,4}, Кречина Е. К.¹,
Пономарёв Г. В.², Рябова А. В.³, Романишкин И. Д.³,
Макаров В. И.³

¹ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России, Москва, Россия

²ИБМХ им. В. Н. Ореховича, Москва, Россия

³ФГБУН Институт общей физики им. А. М. Прохорова РАН, Москва, Россия

⁴ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

Цель исследования. Оценка эффективной световой дозы при фотодинамическом отбеливании (ФДО) зубов с применением фотосенсибилизатора (ФС) хлорина е6 и источника света с длиной волны $\lambda=400\pm 10$ нм. Определение генерации синглетного кислорода в толще ткани зубов при ФДО. Определение изменения оптических характеристик эмали фронтальной группы зубов до и после ФДО. Создание алгоритма проведения ФДО.

Материалы и методы. В качестве ФС был использован хлорин е6 в составе 1% геля «Гелеофор». ФДО проводили с использованием светодиодного фототерапевтического аппарата «Гармония» со стоматологической насадкой (Лазер-Медцентр, Россия), с $\lambda=400\pm 10$ нм и плотностью мощности 150 мВт/см². Суммарная световая доза облучения за 20 мин экспозиции составила 180 Дж/см². Внутритканевое распределение хлорина е6 исследовали при помощи лазерной сканирующей конфокальной микроскопии на удаленных зубах. Для детекции генерации синглетного кислорода использовали реагент Singlet Oxygen Sensor Green (SOSG, Molecular Probes®).

Клиническое отбеливание проводили у 60 пациентов с диагнозом дисколорит зубов в возрасте от 20 до 45 лет в отделении терапевтической стоматологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ». Оценку изменения оптических характеристик эмали зубов до и после ФДО определяли с помощью спектрофотометра VITA Easyshade® V (VITA Zahnfabrik, Германия).

Результаты. Выявлена зависимость обесцвечивания ФС и разгорания сенсора на синглетный кислород, которая свидетельствует, о том, что синглетный кислород генерируется в толще эмали и дентина зубов. Среднее изменение насыщенности цвета зубов (С) составило 0.5 единиц, а изменение цвета произошло на 2 тона. Среднее изменение светлоты цвета (L) составило 0.36 единиц за 20 минутное фотодинамическое воздействие. Среднее изменение оптической характеристики БЕЛИЗНЫ составило 2 единицы по шкале VITA Bleachedguide. По результатам исследований определен алгоритм фотодинамического отбеливания.

Выводы. Выявлена оптимальная световая доза (180 Дж/см²) достаточная для достижения отбеливающего эффекта на 1,5–2 тона по шкале VITA и безопасная для минерализации эмали. Таким образом, ФДО позволяет эффективно провести эстетическую коррекцию цвета зубов.

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С БУЛЛЕЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА МЕТОДОМ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА – ФОТОДИТАЗИНА

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

Цель исследования. совершенствование методов патогенетической терапии у пациентов, страдающих буллезными поражениями слизистой оболочки рта (СОР).

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели в отделении заболеваний СОР ЦНИИС было проведено комплексное обследование и лечение 100 пациентов с буллезными поражениями СОР. Больные обращались в клинику в стадии обострения. В зависимости от нозологии пациенты были распределены на 3 группы – pemphigus vulgaris, pemphigoid bullosa, буллезная форма ruber lichen planus, в возрасте от 28 до 75 лет, из них 9 мужчин и 91 женщина. Каждая группа пациентов в зависимости от методов лечения была подразделена на 2 подгруппы: контрольная, в которой были применены только традиционные методы лечения, и основная, где применяли традиционные методы лечения и фотодинамическую терапию (ФДТ) с внутривенным введением фотодитазина. Все подгруппы были сопоставимы между собой по клинической характеристике. ФДТ проводили в условиях стационара под контролем лечащего врача методом внутрикапельного введения фотодитазина. Доза фотодитазина рассчитывалась 1,4 мг/кг массы тела пациента. Рассчитанную дозу растворяли в 200 мл физиологического раствора и вводили внутрикапельно в течение

30 мин в затемненном помещении. Через 1,5–2 ч проводили сеанс лазерного облучения элементов поражения СОР. Наблюдение за пациентами проводилось в течение 1,5–2-х лет.

Результаты. У пациентов основной группы с *remphigus vulgaris* уменьшение боли и отека наступало на 11–13 дни в сравнении с группой контроля, где боль и отек уменьшались только на 20 день. Сроки эпителизации патологических элементов СОР варьировали от 16 до 20 дней по сравнению с группой контроля, где заживление элементов поражения наступало на 25–30 дни. У пациентов основной группы количество рецидивов составляло в среднем 3 раза в год. Оценивая эффективность проводимого лечения у пациентов основной группы с *remphigoid bullosa* и буллезной формой *ruber lichen planus* СОР с включением ФДТ, мы клинически наблюдали выраженную положительную динамику течения данных заболеваний в сравнении с группой контроля.

Выводы. Включение ФДТ в комплексное лечение пациентов с буллезными заболеваниями СОР позволило добиться снижения интенсивности клинических проявлений, уменьшения сроков эпителизации элементов поражения и удлинения периодов ремиссии.

АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ КАРИЕСА ЗУБОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

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

НМИЦ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава РФ, Москва, Россия

Цель исследования. Оценка состояния реставраций при лечении кариеса зубов с использованием фотодинамической терапии в отдаленные сроки.

Материалы и методы. Под клиническим наблюдением находилось 76 пациентов в возрасте от 23 до 54 лет, которым было проведено лечение 96 зубов с кариесом дентина. Методика лечения заключалась в следующем: после основных этапов механической обработки кариозную полость заполняли фотосенсибилизатором толуидиновым синим, время экспозиции, которого составляло 1 мин. Фотосенсибилизатор активировали светодиодной лампой «Lazurit». Затем кариозную полость промывали водой, высушивали и реставрировали светоотверждаемым композитом. В отдаленные сроки при обследовании пациентов применялись рентгенологический и общеклинический методы. Объективное обследование включало в себя: осмотр полости рта, определение индекса гигиены, форма реставрации, сохранность контактного пункта, шероховатость реставрации, состояние пульпы зуба, краевое прилегание, наличие рецидивного кариеса в области реставрации, нали-

чие постоперационной чувствительности, изменение цвета реставрации.

Результаты. В процессе лечения не было отмечено побочных действий, аллергических и фототоксических реакций. Пациенты не испытывали неприятных ощущений ни при нанесении препарата, ни при последующем облучении тканей зуба лазерным светом.

При обследовании пациентов через 18 и 24 мес можно утверждать, что краевое прилегание пломбировочного материала ухудшается пропорционально срокам наблюдения. Установлено, что основным дефектом в эти сроки явилось незначительное нарушение краевого прилегания (код Bravo), выявленное с помощью окрашивания в 3 (3,0%) случаев. Обследование пациентов через 30 мес после лечения показало, что количество реставраций, получивших оценку Alpha по всем клиническим критериям, составило (95%), Вторичного кариеса по краю пломб и других дефектов реставраций выявлено не было (ни визуально, ни рентгенологически). При анализе результатов через 36 мес было выявлено (7,5%) реставраций, имеющих дефект прилегания на границе с твердыми тканями зуба (код Bravo), остальные (92,5%) пломб по всем критериям соответствовали коду Alpha. Вторичного кариеса и дефектов пломб выявлено не было (ни визуально, ни рентгенологически).

Выводы. На основании проведенного исследования можно полагать, что фотодинамическая терапия эффективно воздействует на инфицированные твердые ткани зуба, что способствует полной элиминации микроорганизмов и предотвращению развития вторичного кариеса.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА У ПАЦИЕНТОВ С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИЕЙ

Айвазова Р. А., Янушевич О. О., Маев И. В., Ермолев С. Н.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Функциональная диспепсия (ФД) рассматривается как сложный мультифакторный процесс с не полностью исследованными причинно-следственными связями. Несмотря на то, что диагнозу «функциональная диспепсия» уже больше 30 лет, остается насущной проблема понимания диагноза «функциональная диспепсия» медицинским сообществом, что, к сожалению, приводит к замедлению интеграции совре-

менных общеклинических и стоматологических алгоритмов обследования и лечения указанных пациентов. Анализ доступной литературы по вопросу стоматологических проявлений при функциональной диспепсии не обнаружил соответствующих сведений, что подтверждает актуальность данного исследования.

Цель исследования. изучение сочетанной патологии пародонта и кислотозависимой патологии гастродуоденальной зоны у пациентов с функциональной диспепсией, разработка алгоритма лечебно-диагностических мероприятий для данной группы больных с включением в схемы лечения фотодинамической терапии.

Материалы и методы. В научной работе были проанализированы данные диагностики и лечения 233 пациентов с функциональной диспепсией. Диагноз функциональная диспепсия устанавливался на основании клинических методов исследования, с учетом жалоб пациентов, анамнеза жизни, данных физикального обследования пациентов, а также лабораторных и инструментальных методов. Все пациенты до лечения проходили комплексное стоматологическое обследование с учетом пародонтологического статуса. Каждый последующий визит пациента к стоматологу сопровождался обследованием и подробными рекомендациями по уходу за полостью рта.

Пародонтологическое лечение пациентов с функциональной диспепсией было направлено на купирование воспаления в тканях пародонта, предупреждение прогрессирования резорбции костной ткани, профилактику возможных осложнений. В исследование были включены 44 пациента с длительным диспепсическим статусом, со средней степенью тяжести хронического генерализованного пародонтита, разделенные на две группы в зависимости от вида лечения. В первую группу вошли 22 пациента, которым проводили стандартную консервативную терапию в комплексе с фотодинамической терапией (3 сеанса ФДТ с интервалом 1–2 дня, повторное проведение манипуляций через 1,5 мес, 3 мес, 6 мес). Во вторую группу вошли 22 пациента, которым проводили стандартную консервативную терапию в качестве монотерапии (удаление зубных отложений и сглаживание поверхностей корней зубов при помощи ультразвукового стоматологического оборудования и ручных инструментов). Исключали применение средств антисептической обработки дополнительно на этапах основного и поддерживающего лечения.

Результаты. Для анализа эффективности лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести с использованием комбинации стандартной методики в комплексе с фотодинамической терапией использовали временные интервалы – 1,5 мес, 3 мес и 6 мес. Через 1,5 мес после лечения все пациенты отмечали отсутствие неприятного запаха изо рта, болевых ощущений при чистке зубов, приеме пищи, значительное уменьше-

ние кровоточивости десны при использовании индивидуально подобранных средств гигиены. Через 3 и 6 мес жалобы пациентов на запах из полости рта и дискомфорт со стороны десны не регистрировались. Десна имела бледно-розовый цвет, была умеренно увлажнена, без признаков воспаления. При оценке результатов лечения отмечалась позитивная динамика в виде снижения значений индекса Грин-Вермилиона, пародонтального индекса PI (Russel, 1956), индекса кровоточивости ВОР, глубины пародонтальных карманов, подвижности зубов, что свидетельствует об эффективности сочетания стандартной и фотодинамической терапии в лечении пациентов с хроническим пародонтитом средней степени тяжести и функциональной диспепсией.

Выводы. Комбинация стандартной и фотодинамической терапии у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести и функциональной диспепсией способствует повышению эффективности терапии, пролонгированию сроков ремиссии, что подтверждается уменьшением значений клинических показателей и стоматологических индексов.

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ СЛАБОПИГМЕНТНЫХ МЕЛАНОМ ХОРИОИДЕИ ИЛИ ЭНУКЛЕАЦИЯ ГЛАЗА

**Жиляева Е. П., Науменко Л. В., Евмененко А. А.,
Редько Н. Н., Церковский Д. А.**

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

Цель исследования. Изучить эффективность лечения пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза (МХ) больших размеров с использованием комбинированной методики.

Материалы и методы. Данные Белорусского канцер-регистра, истории болезни пациентов с диагнозом МХ (С69.3 по МКБ-10) за период 1999–2018 гг. Оценка заболеваемости проводилась на основе анализа абсолютных чисел заболевших, грубых интенсивных показателей, рассчитанных на 1 000 000 населения. Пациентам контрольной группы осуществляли энуклеацию, пациентам группы комбинированного лечения брахитерапию, термотерапию и фотодинамическую терапию. Для расчета выживаемости использовался показатель скорректированной кумулятивной 5-летней выживаемости. Оценка значимости проводилась с использованием критерия Хи-квадрат.

Результаты. Показатели заболеваемости за 20-летний период колебались и в среднем составили 0,9‰. Энуклеация проведена 724 пациентам, с синхронным и метасинхронным раком зарегистрировано 13,9% (n=101). Анализировались пациенты

с единственной опухолью (n=623). Количество энуклеаций уменьшилось в 1,8 раза. Для оценки выживаемости сформированы группы пациентов с опухолями больших размеров после проведенной энуклеации и комбинированного лечения. Из 623 пациентов с энуклеацией прогрессирование заболевания зарегистрировано в 25,5% (n=159). Из 159 пациентов прогрессирование на первом году возникло в 15,7% (n=25) пациентов, на втором – в 31,5% (n=25) и на четвертом году и более – в 52,8% (n=84). В группе с комбинированным лечением из 58 пациентов у 17,2% (n=10) было зарегистрировано прогрессирование, из них на первом году – 10,0% (n=1), на втором – 60,0% (n=6) и на четвертом году и более – 30,0% (n=3). Показатель выживаемости после проведенного органосохраняющего лечения незначительно выше и увеличивается к пятому году наблюдения, хотя данные статистически значимы (p<0,001).

Выводы. В настоящее время энуклеация играет не основную роль в выборе метода лечения пациентов с клинически установленным диагнозом МХ. Показатель кумулятивной скорректированной 5-летней выживаемости пациентов после проведенного органосохраняющего лечения составил $85,7 \pm 5,1\%$, после проведенной энуклеации – $67,2 \pm 2,2\%$ (p<0,001). Перспективным направлением в лечении пациентов с данной патологией является развитие органосохраняющих комбинированных методик лечения.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИ АССИСТИРОВАННОЙ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПАНКРЕАТОДУОДЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ОЧАГОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ МАЛОГО РАЗМЕРА

**Попов С. А., Павловский А. В., Стаценко А. А.,
Моисеенко В. Е., Карданова И. Г.**
ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Минздрава
России, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования. Повысить эффективность диагностики и лечения опухолей панкреатодуоденальной области малого размера.

Материалы и методы. С февраля 2019 г. по май 2020 г. 19 пациентам выполнено удаление новообразований поджелудочной железы (ПЖ) и проксимальных отделов 12-ти перстной кишки (12 п. к.) различной природы лапароскопическим доступом с применением интраоперационной флуоресцентной диагностики (ИФД). Размер новообразований не превышал 2 см. В 13-ти случаях (68,4%) выполнены органосохраняющие вмешательства: срединная резекция ПЖ при нейроэндокринных опухолях (НЭ) (n=3) и цистаденоме (n=1) перешейки ПЖ, в 3-х случаях выполнена паратуморальная резекция НЭ крючковидного отростка головки ПЖ. У 3-х пациентов спленосохра-

няющая резекция тела и/или хвоста ПЖ по поводу инсулиномы, еще в 3-х случаях резекция верхнего горизонтального (n=1) и нисходящего отдела (n=2) 12 п. к. по поводу гастроинтерстициальной стромальной опухоли и НЭ. В 5 случаях выполнены стандартные резекции по поводу НЭ, метастазов рака почки и аденокарцином ПЖ. Всем пациентам после мобилизации ПЖ и 12 п. к. выполнялось внутривенное введение раствора индоциан-зеленого для ИФД с целью выявления новообразований малого размера и определения объема вмешательства.

Результаты. ИФД в 3-х случаях позволила визуализировать опухоль, в 2-х случаях в отличие от данных предоперационного обследования выявлено первично множественное поражение, у 1 пациента диагностирована опухоль ПЖ по результатам МСКТ, однако отсутствовало патологическое накопление контраста в паренхиме – резекция не выполнена – при динамическом наблюдении диагноз изменен на хронический панкреатит. У одного больного при ИФД выявлено метастатическое поражение лимфатических узлов. Таким образом, в 7 случаях (36,8%) результат ИФД повлиял на выбор объема вмешательства.

Выводы. Применение ИФД в выявлении гиперваскулярных образований панкреатодуоденальной зоны малого размера позволяет определить их границы, оценить особенности роста опухоли, стадию заболевания, принять решение о возможности выполнения органосохраняющего вмешательства, что позволяет получить хорошее качество жизни, отсутствие сахарного диабета, значимой экзокринной ферментативной недостаточности.

ЛАЗЕРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВОМ И ПРОДОЛЖЕННЫМ РОСТОМ МЕЛАНОМЫ СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗА

Жилева Е. П., Церковский Д. А.
Республиканский научно-практический
центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н. Н. Александрова, Лесной, Республика Беларусь

Цель исследования. Оценить эффективность применения лазерных технологий в лечении пациентов с продолженным ростом меланомы сосудистой оболочки глаза (МХ).

Материалы и методы. Данные Белорусского канцер-регистра (1999–2018 гг.) и медицинской документации 84 пациентов с клинически установленным диагнозом МХ (С69.3 по МКБ-10). Оценка размеров и уровня кровотока в опухолях осуществлялась с использованием УЗИ аппарата с приставкой доплер. Выбор методики зависел от высоты опухоли и степени пигментации. Транспупиллярная термотерапия (ТТТ) проводится на пигментированных опухолях высотой 2,5 мм и основанием, не пре-

вышающим 10 мм. Фотодинамическая терапия (ФДТ) производится на слабо- и атипичных очагах высотой 3,5–4 мм и основанием, не превышающим 10 мм. Первый этап – отграничение опухоли от неповрежденных оболочек глазного яблока. Отграничительная или барьерная лазеркоагуляция проводится с использованием YAG-лазера с $\lambda=532$ нм. II этап (основной этап), включает в себя одновременно две методики лечения. Выбор методики зависит от высоты опухолевого процесса и степени пигментации опухоли. Показатели безрецидивной выживаемости оценивались в четырех группах ($n=70$) в зависимости от выбора метода лечения.

Результаты. После проведенного органосохраняющего лечения в 19% случаев, в разные сроки наблюдения, выявляется рецидив и продолженный рост опухоли. У 1 пациента (5%) зарегистрирована полная потеря остроты зрения с 0,02 до 0 (ноль). У 1 пациента (5%) потеря зрения с 0,02 до *in certae*. У (5%) потеря зрения с *in certae* до 0 (ноль). У (5%) зарегистрирована полная потеря остроты зрения с 0,01 экс до 0 (ноль). У одного пациента на фоне проведенной ФДТ развилась вторичная оптикопатия. Острота зрения отсутствует (*visus* = 0). Пациенту проведено 2 курса инъекций синтетического глюкокортикоида Бетаметазона в субтеноновое пространство. Зарегистрирован положительный эффект со снижением клинических признаков отека зрительного нерва. У 10 пациентов после контрольного осмотра не зарегистрировано наличие опухоли. Одногодичная выживаемость в группах после ТТТ и ФДТ составила 100% и $90,0 \pm 6,7\%$ соответственно. В группах после проведения брахитерапии (БТ) – $95,0 \pm 4,9\%$. Пятилетняя выживаемость в группах после ТТТ и ФДТ составила $80,0 \pm 12,6\%$ и $55,7 \pm 11,9\%$, соответственно. Пятилетняя выживаемость после проведения БТ – $12,9 \pm 8,3\%$.

Выводы. Лазерная терапия является более щадящим методом лечения в сравнении с БТ. Острота зрения без изменений на фоне проведенной ЛТ зарегистрирована в 83% случаев. Полная потеря зрения одинакова у двух групп и связана с локализацией опухолевого процесса. Органосохраняющие лазерные методики могут быть использованы в лечении пациентов с рецидивом и продолженным ростом МХ.

ОТГРАНИЧИТЕЛЬНАЯ ЛАЗЕРНАЯ КОАГУЛЯЦИЯ МЕЛАНОМЫ СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗА, МАКУЛЫ, ЗОНЫ ПАПИЛЛОМАКУЛЯРНОГО ПУЧКА И ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ ОРГАНСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ

Науменко Л. В., Церковский Д. А.

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

Цель исследования. Исследовать эффективность применения отграничительной лазерной коагуляции (ОЛК) у пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза (МХ) перед проведением органосохраняющего лечения.

Материалы и методы. Пациенты с клинически установленным диагнозом МХ (МКБ-10, С. 69.3, $n=30$). Метод ОЛК применен у 10 пациентов, которым впоследствии была проведена брахитерапия (БТ), у 10 пациентов – фотодинамическая терапия (ФДТ) и у 10 пациентов – транспупиллярная термотерапия (ТТТ). Использованы неодимовый лазер Nd: YAG с $\lambda=532/577$ нм, диодный лазер с $\lambda=808-820$ нм, БТ с использованием офтальмоаппликаторов с изотопами $^{106}\text{Ru}+^{106}\text{Rh}$, для ТТТ – диодный лазер с $\lambda=860$ нм и мощностью излучения от 200–800 мВт, для ФДТ полупроводниковый лазер УПЛ ФДТ с $\lambda=660 \pm 5$ нм при мощности излучения 600 мВт и диаметре лазерного пятна от 1-го до 3-х мм в течение 60 с на одно поле в экспозиционной дозе 50 Дж/см². Эффективность оценивалась через 2 недели, 1 мес, каждые 3 мес после проведенного лечения: наличие постлучевого отека сетчатки, диска зрительного нерва, кровоизлияния в оболочки глаза, отслойки сетчатки. Контрольная группа формировалась ретроспективно с одинаковыми размерами и локализацией опухолей (БТ – 10, ТТТ – 10 и ФДТ – 10 пациентов).

Результаты. У 2 пациентов после ОЛК и БТ развилась постлучевая оптикоретинопатия, которая впоследствии купировалась с помощью глюкокортикоидов. После ТТТ с посттермических осложнения зарегистрировались в 2-х случаях (ретинопатия). Из 10 пациентов после проведенной ФДТ осложнения не регистрировались. В контрольной группе: после БТ у 4 пациентов была ретинопатия разной степени выраженности, требующая консервативного лечения. В контрольной после ТТТ также 2 пациентам требовалось введение глюкокортикоидов и у 1 пациента регистрировалось кровоизлияние в сетчатку. В контрольной группе после ФДТ у 2 пациентов выявлен отек сетчатки, что потребовало дополнительных воздействий, купирующих проявления ретинопатии. Количество осложнений после БТ с ОЛК регистрировалось в 2 раза меньше. После проведения ТТТ с ОЛК и без нее различий не было выявлено. ФДТ с предварительной ОЛК показала преимущества в виде отсутствия осложнений.

Выводы. ОЛК препятствует распространению экссудата под здоровые слои сетчатки, тем самым предотвращает вторичную отслойку сетчатки, позволяет снизить осложнения проводимого органосохраняющего лечения при проведении БТ и ФДТ. Повышает возможности сохранения остаточных зрительных функций, снижает посттерапевтический отек сетчатки и диска зрительного нерва и позволяет визуализировать границы опухоли относительно лазеркоагулятов.

ТРАНСПУПИЛЛЯРНАЯ ТЕРМОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С МЕЛАНОМОЙ ХОРИОИДЕИ

Науменко Л. В., Жилиева Е. П., Церковский Д. А.

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

Цель исследования. Оценить эффективность транспупиллярной термотерапии (ТТТ) с пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза (МХ).

Материалы и методы. Данные Белорусского канцер-регистра (1999–2018 гг.) и медицинской документации 84 пациентов с клинически установленным диагнозом МХ (С69.3 по МКБ-10). Оценка размеров и уровня кровотока в опухолях осуществлялась с использованием УЗИ аппарата с приставкой доплер. ТТТ проводилась с использованием диодного лазера с $\lambda=860$ нм и мощностью излучения от 200–800 мВт. К опухолям малых размеров относились опухоли со средним значением высоты $2,6\pm 1,3$ мм и основания $7,2\pm 3,2$ мм. В среднем пациентам проведено 1,5 сеансов ТТТ. Для оценки показателей скорости резорбции опухоли, стабилизации опухолевого процесса, выживаемости пациенты были разделены на две подгруппы. В первую подгруппу ($n=36$) вошли пациенты, пролеченные методом ТТТ. Во вторую подгруппу ($n=48$) вошли пациенты с проведенной ТТТ, которым в связи с продолженным ростом опухоли или рецидивами в разные сроки динамического наблюдения проводились такие методы лечения, как фотодинамическая термотерапия (ФДТ), брахитерапия или энуклеация.

Результаты. Продолженный рост зафиксирован у 19,1% пациентов. Отсутствие эффекта от лечения было у 13,1% пациентов при сроке наблюдения до 1,5 лет. При периоде наблюдения до 3-х лет рецидивы не регистрировались, при сроках наблюдения от 4-х до 9-ти лет зарегистрировано 18 (22,6%) пациентов с рецидивами. Энуклеация в связи с продолженным ростом и рецидивом проведена у 9 (10,7%) пациентов. Осложнения включали: постлучевая оптикоринопатия у 6 (7,1%), кровоизлияние в сетчатку у 3 (3,6%), частичный гемофтальм у 1 (1,2%). Пятилетняя и десятилетняя выживаемость в общей группе составила $95,4\pm 2,1\%$ и $79,8\pm 6,9\%$ соответственно. В первой группе пяти- и десятилетняя выживаемость составила 100%. Во второй группе выживаемость составила $91,7\pm 4,7\%$ и $70,5\pm 9,1\%$ соответственно.

Выводы. ТТТ позволяет получить положительный результат при средних значениях высоты опухоли $2,6\pm 1,3$ мм, основания – $7,2\pm 3,2$ мм, при сроках наблюдения 18 мес у 67,8% (у 19,1% – рецидивы, у 13,1% – отсутствие эффекта от лечения). При периоде наблюдения 10 лет зарегистрировано 18 (22,6%) пациентов с рецидивами. При размерах основания опухоли

более $7,0\pm 0,6$ мм в каждом конкретном случае необходимо решать вопрос о преимуществе проведения брахитерапии перед ТТТ.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ МЕЛАНОМОЙ ХОРИОИДЕИ

Науменко Л. В., Жилиева Е. П., Церковский Д. А.

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

Цель исследования. Изучить эффективность применения метода фотодинамической терапии (ФДТ) в лечении пациентов со слабопигментной меланомой сосудистой оболочки глаза (МХ).

Материалы и методы. Данные Белорусского канцер-регистра, медицинской документации пациентов с клинически установленным диагнозом МХ (С69.3 по МКБ-10) за период 2013–2018 гг. Оценка размеров и уровня кровотока в опухолях осуществлялась с использованием УЗИ аппарата с приставкой доплер. ФДТ проводилась с помощью полупроводникового лазера УПЛ ФДТ с $\lambda=660\pm 5$ нм при мощности излучения 600 мВт и диаметре лазерного пятна от 1-го до 3-х мм в течение 60 сек на одно поле в экспозиционной дозе 50 Дж/см². Воздействию подвергалась вся поверхность опухоли, располагая поля «черепицеобразно», от периферии к вершине опухоли, с перекрытием полей. В исследуемую группу вошли 67 пациентов со слабопигментными опухолями, которым проводилась ФДТ (в среднем 1,3 сеанса). Пигментация опухоли оценивалась визуально. Для сравнительного анализа пациенты были разделены на две группы. В первую группу ($n=32$) вошли пациенты, пролеченные методом ФДТ. Во вторую группу ($n=35$) вошли пациенты с проведенной ФДТ, которым в связи с продолженным ростом опухоли или рецидивами в разные сроки наблюдения проводилось лечение: транспупиллярная термотерапия (ТТТ), брахитерапия (БТ) или энуклеация.

Результаты. В первой группе пациентов 3 клиническая группа зарегистрирована в 96,9% случаев ($n=31$), в среднем через $6,0\pm 4,7$ мес. Из них хориоретинальный атрофический рубец у – 6 (19,4%), стабилизация – у 25 (80,6%) пациентов. Во второй группе пациентов 3 клиническая группа зарегистрирована в 77,1% случаев ($n=27$) пациентов, из них хориоретинальный атрофический очаг сформировался у 4 (14,8%) и у 23 (85,2%) – стабилизация процесса.

Выводы. При проведении сравнительной оценки групп со слабопигментной МХ лучший результат получен при средних значениях величины основания опухоли $7,0\pm 2,4$ мм и высоты $1,6\pm 0,8$ мм. Основным критерием получения положительного результата в лечении является величина основания опухоли. При величине основания опухоли более 9 мм необхо-

димо решение вопроса о преимуществе применения других органосохраняющих методик. ФДТ может быть использована при лечении пациентов со слабопигментными МХ. Пациенты требуют тщательного динамического наблюдения.

ВЛИЯНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ПРЕДОПУХОЛЕВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МАЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Фишер Л. Н.^{1,2,3}, Фишер О. А.^{1,2,3}, Стражев С. В.⁴

¹Российская Академия Естественных Наук, Москва, Россия

²Российская Академия медико-социальной Реабилитации, Москва, Россия

³РТМ – клиника, Москва, Россия

⁴ГП № 70 ДЗ Москвы, Москва, Россия

Введение. Среди других онкологических нозологий одной из ведущих является рак молочной железы. Вместе с тем известно, что классическая методика ранней диагностики онкопатологии молочной железы – маммография – имеет свой предел, который составляет 3 мм. Таким образом, необходима разработка новых методических подходов.

Работами Cassasent (2011) доказано, что при предопухолевых заболеваниях молочной железы накапливаются те же мутации, что и при раке молочной железы. Можно постулировать, что коррекция мутаций предраковых заболеваний способна затормозить появление злокачественного новообразования молочной железы и для этого можно использовать более щадящие технологии.

Цель исследования. Использование метода фотодинамической терапии в лечении предопухолевых заболеваний молочной железы.

Материалы и методы. Нами проведено лечение 110 пациенток в возрастном интервале между 38 и 45 годами с диагнозом: фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ). Диагноз поставлен на основании физикального осмотра и данных маммографии и ультразвукового метода обследования. Мы брали на лечение пациенток с данными физикального обследования 3–4 балла – пальпаторно диффузные участки уплотнения, болезненные при пальпации, данными маммографии с Breast density высокого уровня и ультразвуковой картины с наличием множества мелких кист диаметром 5–9 мм. Пациенткам вводился фотосенсибилизатор риновит перорально, а затем проводилось воздействие лазером – длина волны 662 нм в красном диапазоне. Количество сеансов 10.

Результаты. По данным физикального осмотра и инструментальных методов исследования получено клиническое и объективное улучшение.

Выводы. Введение в клиническую практику методики фотодинамической терапии для лечения

фиброзно-кистозной мастопатии будет способствовать уменьшению числа новых случаев рака молочной железы.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ И ВУЛЬВЫ

Михалева Л. В., Рябов М. В., Странадко Е. Ф., Дуванский Р. А.

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

Цель исследования. Заболеваемость дисплазией шейки матки (CIN I–III) и вульвы (VIN I–III), которые могут приводить к развитию рака, весьма высока. Целью данного исследования явилось изучение эффективности и безопасности ФДТ при лечении данной патологии.

Материалы и методы. Фотодинамическая терапия (ФДТ) предраковых заболеваний шейки матки и вульвы с различными способами применения фотосенсибилизатора проведена амбулаторно 36 больным в возрасте от 24 до 68 лет, 11 из них получали лечение по поводу крауроза вульвы (VIN I–III), 24 – по поводу дисплазии шейки матки (CIN I–III), одной пациентке лечение проводилось по поводу грубой лейкоплакии культи влагалища. В качестве фотосенсибилизатора использовали Фотодитазин для внутривенного введения и 0,5% гель Фотодитазина для аппликации. Световое воздействие осуществляли диодным лазером с длиной волны 662 нм. Перед ФДТ проводилась местная противовоспалительная терапия. Внутривенное введение Фотодитазина применено у одной пациентки с VIN III и у 9 больных с CIN I–III. Аппликационно использовали фотосенсибилизатор у 11 пациенток с VIN I–II и у 15 пациенток с CIN I–III. При внутривенном введении Фотодитазина лекарственно-световой интервал составлял 3 ч, при аппликации геля 2,5–3,5 ч. Пациенткам с VIN I–III световое воздействие проводили с применением световода с микролинзой и плотностью энергии 80–100 Дж/см². Больным с CIN I–III световое воздействие на цервикальный канал проводили с использованием световода с цилиндрическим диффузором длиной 20–30 мм, плотность энергии при этом составляла 100–150 Дж/см длины диффузора. Световое воздействие на экзоцервикс проводили с применением световода с микролинзой, при этом плотность световой энергии составляла 300 Дж/см². Оценка результатов осуществлялась через 3, 6, 12 мес по данным кольпоскопии, онкоцитологического исследования и анализа на ВПЧ.

Результаты. У больных VIN I–III полный клинический ответ достигнут в 11 случаях при наблюдении в сроки до 1 года. Из 15 больных CIN I–III с апплика-

цией ФС в первые 3–6 мес полное излечение констатировано у 12, у 3 констатирован частичный ответ. При контрольном обследовании через 12 мес рецидив процесса констатирован у 6 больных (50%). При системном использовании ФС выздоровление констатировано у всех больных, рецидивов через год не отмечено.

Выводы. ФДТ предраковых заболеваний шейки матки и вульвы обеспечивает высокую эффективность в сочетании с возможностью проведения лечения в амбулаторных условиях без риска развития осложнений. При лечении больных ВПЧ-ассоциированной CIN II–III предпочтительно применение ФДТ с системным введением фотосенсибилизатора.

ФОТОТЕРАПИЯ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ – ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ РИСКИ

Комарова А. Н.

ЧУЗ КБ РЖД-Медицина, Барнаул, Россия

Цель исследования. Изучить отдаленные последствия фототерапии различных дерматологических заболеваний.

Клинические примеры: Больной С, 1971 г.р. в 2008 г. Получал ПУВА-терапию по поводу Вульгарного псориаза гладкой кожи, волосистой части головы с положительной динамикой. В 2018 г. после дообследования установлен диагноз: Хронический лимфолейкоз, стадия В по Binett, проведена биотерапия ретуксимабом 8 курсов. На фоне лечения отмечена клиническая ремиссия по поводу хронического лимфолейкоза, а также стабилизация кожного процесса сохранившееся в течение года. Затем отмечено резкое ухудшение состояния больного: рецидив лимфолейкоза, возобновление псориатического процесса с поражением значительных участков кожи.

Материалы и методы. Больной С, 1956 г.р. в 2007 г. получал ПУВА – терапию по поводу псориаза гладкой кожи, с положительной динамикой. В январе 2016 г. обратился к дерматологу с жалобами на высыпания на коже туловища, проведена биопсия кожи. ИГХ – кожная CD4+ мелко/среднеклеточная Т клеточная лимфома. устанвлен диагноз: Т-клеточная лимфома с тотальным поражение кожи IIIa стадии T4N0 M0. Рекомендовано проведение полихимиотерапии.

Больной Ф, 1947 г.р. в 2006 г. получал ПУВА терапию по поводу вульгарного псориаза гладкой кожи, со значительной положительной динамикой. В дальнейшем применял эмоленды, гепатопротекторы курсами.

Результаты. По поводу псориатического процесса достигнута стабилизация. В 2017 г. установлен диагноз с-г предстательной железы II стадии T2NxMx G2. После дообследования осмотрен на консилиуме онкологов: рекомендована гормональная терапия в режиме МАБ в течение 3-х мес. На фоне приема

флутамида отмечена резкая отрицательная динамика псориатического процесса. Дерматологом назначена симптоматическая терапия, на фоне которой отмечено незначительное улучшение.

Выводы. Исходя из данных литературы и данных литературы, можно констатировать, что наиболее вероятная связь между развитием злокачественных новообразований и псориазом прослеживается при применении метотрексата, циклоспорина, биотерапии, а также ПУВА- и УФВ-терапии.

ЛЕЧЕНИЕ ДИСТРОФИЧЕСКИХ И ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВУЛЬВЫ С ПОМОЩЬЮ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

**Левченко В. С., Е. В. Гребеникина Е. В.,
Н. А. Илларионова, Е. Н. Королева, С. В. Зиновьев**
ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия

Ключевые слова. Вульварная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, склероатрофический лишай вульвы

Цель исследования. Изучить эффективность метода фотодинамической терапии в лечении дистрофических и предраковых заболеваний вульвы.

Материалы и методы. Фотодинамическая терапия проведена 50 пациенткам с плоскоклеточным интраэпителиальным поражением тяжелой степени (вульварная интраэпителиальная неоплазия VIN II–III) High-Grade (HSIL), 40 пациенток со склероатрофическим лишаем вульвы, 25 плоскоклеточная гиперплазия вульвы в возрасте от 18 до 60 лет. У 42 (85%) пациенток с дисплазией вульвы при ПЦР -исследовании диагностирована ВПЧ-инфекции, выявлены 16, 18 и 31 тип.

Лазерное воздействие осуществлялось через 2 ч после в/в капельного введения фотосенсибилизатора Фотодитазин в течение 30 мин в расчете 1 мг/кг растворенного в 0,9% Физиологического раствора. Воздействие проводилось с помощью аппарата «Лакта Милон» с длиной волны 662 нм, при плотности 100 Дж/см² для лечения дистрофических заболеваний вульвы, 150 Дж/см² для лечения дисплазии вульвы, мощности лазерного излучения на выходе 1 Вт и времени воздействия 8 мин. Воздействие проводилось перпендикулярно пораженным участкам вульвы, диаметр поля 1,5–2 см.

Результаты. Эффективность методики оценивалась на основании данных вульвоскопии, цитологическом и гистологическом исследовании при дисплазии вульвы, повторное ПЦР-исследование.

У 38 (95%) пациенток со склероатрофическим лишаем вульвы, у двух пациенток сохранялись симптомы заболевания, которым был проведен повторный курс

терапии, и у 25 (100%) пациенток с плоскоклеточной гиперплазией отмечен полный клинический эффект через три мес по завершению эпителизации. Клинический эффект проявлялся в виде исчезновения субъективных жалоб: исчезновения зуда, жжения, сухости, дискомфорта в области промежности, объективно: косметический эффект, исчезновение трещен, ссадин, расчесов, бляшек на поверхности вульвы.

У 39 (97%) пациенток с дисплазией вульвы был отмечен полный клинический эффект, одной пациентке потребовался повторный курс ФДТ, т.к. при контрольной вульвоскопии обнаружены патологический очаг, проведена биопсия с гистологическим исследованием обнаружены клетки дисплазии. После повторного курса отмечен полный клинический эффект.

При проведении контрольного ПЦР-исследования (через три мес) ни у одной из пациенток ВПЧ не определялось.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о том, что фотодинамическая терапия является высокоэффективным методом лечения, сохраняет нормальную анатомию вульвы, отмечен высокий косметический эффект, обладает противовирусным эффектом. Фотодинамическая терапия заболеваний вульвы может стать методом выбора лечения заболеваний вульвы, и заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека.

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ: ТРАНСПУПИЛЛЯРНАЯ ТЕРМОТЕРАПИЯ, ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И БРАХИТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С МЕЛАНОМОЙ ХОРИОИДЕИ

Жилева Е. П., Науменко Л. В., Церковский Д. А.
Республиканский научно-практический
центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н. Н. Александрова, Лесной, Республика Беларусь

Цель исследования. Изучить эффективность лечения пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза (МХ) больших размеров с использованием комбинированной методики.

Материалы и методы. Данные Белорусского канцер-регистра, истории болезни пациентов с диагнозом МХ (С69.3 по МКБ-10) за период 1999–2018 гг. Оценка заболеваемости проводилась на основе анализа абсолютных чисел заболевших, грубых интенсивных показателей, рассчитанных на 1 000 000 населения. Пациентам контрольной группы осуществляли энуклеацию, пациентам группы комбинированного лечения брахитерапию, термотерапию и фотодинамическую терапию. Для расчета выживаемости использовался показатель скорректированной кумулятивной 5-летней выживаемости. Оценка значимости проводилась с использованием критерия Хи-квадрат.

Результаты. Показатели заболеваемости за 20-летний период колебались и в среднем составили $0,9\%_{00}$. Энуклеация проведена 724 пациентам, с синхронным и метакронным раком зарегистрировано 13,9% (n=101). Анализировались пациенты с единственной опухолью (n=623). Количество энуклеаций уменьшилось в 1,8 раза. Для оценки выживаемости сформированы группы пациентов с опухолями больших размеров после проведенной энуклеации и комбинированного лечения. Из 623 пациентов с энуклеацией прогрессирование заболевания зарегистрировано в 25,5% (n=159). Из 159 пациентов прогрессирование на первом году возникло в 15,7% (n=25) пациентов, на втором – в 31,5% (n=25) и на четвертом году и более – в 52,8% (n=84). В группе с комбинированным лечением из 58 пациентов у 17,2% (n=10) было зарегистрировано прогрессирование, из них на первом году – 10,0% (n=1), на втором – 60,0% (n=6) и на четвертом году и более – 30,0% (n=3). Показатель выживаемости после проведенного органосохраняющего лечения незначительно выше и увеличивается к пятому году наблюдения, хотя данные статистически значимы ($p < 0,001$).

Выводы. В настоящее время энуклеация играет не основную роль в выборе метода лечения пациентов с клинически установленным диагнозом МХ. Показатель кумулятивной скорректированной 5-летней выживаемости пациентов после проведенного органосохраняющего лечения составил $85,7 \pm 5,1\%$, после проведенной энуклеации – $67,2 \pm 2,2\%$ ($p < 0,001$). Перспективным направлением в лечении пациентов с данной патологией является развитие органосохраняющих комбинированных методик лечения.

ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА, КАК МЕТОД ОЦЕНКИ ПРИЖИВАЕМОСТИ ИМПЛАНТОВ У ЛЮДЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Полякова А. А.¹, Медведев Д. С.²

¹ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования. Явилась флуоресцентная неинвазивная диагностика приживаемости имплантов у людей разного возраста.

Материалы и методы. Все пациенты были разделены на 5 групп: 1-ая группа (20–39 лет), 2-ая (40–59 лет), 3-ая (60–74 лет), 4-ая (75–89 лет) и 5-ая (90 и старше). БЭ был собран по стандартной методике и подвергнут иммуноцитохимическому окрашиванию. В качестве первичных маркеров использовали моноклональные антитела сосудистого фактора роста (VEGF) и его рецептора (VEGFR), клаудину-1, 10. В качестве вторичных антител использовали AlexaFluor 647. Морфометрию проводили на конфокальном микроскопе ZEISS LSM 980 с помощью про-

граммы ImagJ и оценивали относительную площадь экспрессии исследуемого маркера.

Результаты. Было установлено, что уровень экспрессии клаудина – 1, 10, VEGF и VEGFR с возрастом достоверно снижается. Максимальное значение VEGF (25,4) наблюдалось в 1-ой возрастной группе, тогда как у людей старческого возраста эти показатели были в 10,8 раз ниже. Уровни экспрессии маркера межклеточных контактов клаудина 10 были снижены в 2 раза уже в 3-ей возрастной группе по сравнению с 1-й группой, разница показателя экспрессии этого маркера в группе пожилого и старческого возраста была снижена в 5,3 и 10 раз соответственно. Уровень экспрессии клаудина 1 имеет ту же тенденцию, что и маркер клаудин 10, однако изменения, выявленные в разных возрастных группах более явные (34,25; 22,43; 12,61; 6,31 и 1,75 соответственно).

Выводы. Уровень экспрессии клаудина 1 и 10 снижен у людей пожилого и старческого возраста, что выражается в нарушении плотных контактов между эндотелиальными клетками, снижении полярности клеток и скорости передачи сигналов, что влечет за собой значительное снижение числа успешных имплантаций у людей пожилого возраста. Комплексная оценка изменения экспрессии пула сигнальных молекул клаудина – 1 и 10, VEGF и его рецептора в БЭ у пациентов, проходящих замещение дефектов зубных рядов с помощью имплантации, может явиться основой для разработки нового метода определения эффективности лечения этой патологии, её диагностики на ранних стадиях в зависимости от возраста пациента, а также формировании прогноза проводимого лечения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЛОКАЛИЗОВАННОЙ ФОРМЫ САРКОМЫ КАПОШИ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА

Шувакина А. А., Збицкая М. А., Ворошина Н. В., Мусаева П. И.

ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия

Проведение органосохраняющих операций при злокачественных новообразованиях полового члена является наиболее предпочтительным, так как ампутация полового члена сопряжена с физическим и психологическим дискомфортом для пациента.

Цель исследования. Оценить эффективность фотодинамической терапии (ФДТ) при лечении локализованной формы саркомы Капоши (СК) полового члена.

Материалы и методы: Пациент 1970 г.р., в феврале 2020 г. был госпитализирован в онкологический дневной стационар ФДТ ГБУЗ «ЧОКЦОиЯМ» с диагнозом: Саркома Капоши, классический тип, с поражением головки полового члена, I стадия.

Локальный статус при поступлении: на головке

полового члена множественные (до 10 шт.), выступающие над кожей образования, округлой формы, размером от 3 до 5 мм, цианотичные, плотные, безболезненные. ВИЧ-статус отрицательный.

С учетом репродуктивного возраста пациента, с целью сохранения половой функции консилиумом было решено провести многокурсовую фотодинамическую терапию.

Пациенту была проведена ФДТ с применением фотосенсибилизатора внутривенно. Облучение производилось с захватом здоровых тканей на 5 мм. Через 3–4 дня на месте воздействия начиналось формирование некротического струпа, который самостоятельно отторгался на 15–20 е сут. Через мес у пациента отмечался регресс узловых элементов СК, без видимых косметических дефектов. Ввиду возможности развития осложнений (отёк головки полового члена с сужением просвета мочеиспускательного канала), несколько образований на головке полового члена не были вовлечены в процесс облучения при первом сеансе ФДТ. Учитывая клиническую картину и хороший ответ на первый сеанс ФДТ, было принято решение о проведении повторного курса ФДТ на оставшиеся узловыe элементы СК.

Результаты. Через 3 мес после повторного курса у пациента подтверждена полная регрессия новообразований с отсутствием косметических дефектов.

Выводы. Данный метод позволил сохранить физиологическое мочеиспускание, половую функцию и достичь хорошего косметического эффекта. ФДТ не несет в себе серьезных операционных рисков и является эффективным и безопасным методом лечения у пациентов с локализованной формой СК.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ АНГИОСАРКОМЫ ВЕКА

Ивашин А. А., Кулаев М. Т.

ФГБОУ ВО МГУ им. Н.П. Огарева, Саранск, Россия

Фотодинамическая терапия (ФДТ) медленно, но верно пробивает себе путь среди таких мощных конкурентов в терапии злокачественных опухолей, как химиотерапия, иммунотерапия и др. Ангиосаркома возникает из эндотелия и перителлия сосудов и является крайне злокачественной и часто метастазирующей опухолью. Чаще всего возникает на конечностях. Актуальность проблемы ангиосарком обусловлена еще и тем, что эта патология примыкает к саркоме Капоши (ВИЧ, СПИД). Ввиду редкости данной патологии некоторые онкологи затрудняются в выборе методов лечения, особенно у возрастных больных.

Цель исследования. Показать возможности ФДТ в терапии лиц пожилого возраста с большим количеством сопутствующей патологии, препятствующей проведению агрессивных методов лечения.



Материалы и методы. ФДТ проводили в лаборатории «Биоспектроскопии, лазерной и фотодинамической терапии» на базе РОД г. Саранска с использованием лазерного аппарата «Лахта-Милон» мощностью 2 Вт с торцевым световодом. Больной Ч, 88 лет поступил 19.11.19 в РОД с диагнозом: ангиосаркома верхнего века левого глаза IA ст., T1 aNOMO. Размер опухоли составлял 2,1 x 1,5 см. с изъязвлением около 4 мм. Ранее консультирован в Республиканской глазной клинике, где ему было отказано в хирургическом лечении ввиду большого количества сопутствующей патологии. Однократно выполнена ФДТ 25.11.19 без обезболивания (Радахлорин, 10 мл в/в в 300 мл физраствора) с параметрами: 15 мин, плотность энергии 250–300 Дж/см.кв. Уже к концу сеанса наступил выраженный цианоз опухоли, а через сутки – полный некроз. Выписан через 7 дней домой в удовлетворительном состоянии. На данный момент данных за рецидив опухоли не получено.

Результаты. На рисунках больной Ч. до ФДТ, 3 сут после ФДТ и через 3 нед после ФДТ.

Выводы. ФДТ может оказать полный локальный эффект даже у возрастных больных ангиосаркомой ранней стадии с наличием большого количества тяжелой сопутствующей патологии, что обусловлено, вероятно, богатым кровоснабжением опухоли.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ВИДИМЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ В РЕСПУБЛИКАНСКОМ ОНКОЛОГИЧЕСКОМ ДИСПАНСЕРЕ Г. САРАНСКА

Кулаев М. Т., Альмяшев А. З., Скопин П. И.,
Евстифеев С. В., Ивашин А. А., Мохаммед А. А.
ФГБОУ ВО МГУ им. Н.П. Огарева, Саранск, Россия

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является относительно новым, но хорошо зарекомендовавшим способом лечения некоторых видов злокачествен-

ных новообразований преимущественно видимой локализации, обладая при этом такими преимуществами как локальность воздействия на организм и отсутствие значимых побочных эффектов.

Цель исследования. Изучить отдаленные результаты ФДТ злокачественных опухолей видимых локализаций.

Материалы и методы. ФДТ проводили в лаборатории «Биоспектроскопии, лазерной и фотодинамической терапии», расположенной на базе Мордовского республиканского онкологического диспансера на аппарате «Лахта-Милон» мощностью 2 Вт с гибким световодом с торцевой оптикой и микролинзой у 458 больных злокачественными опухолями видимых локализаций в период 1999–2014 г (5–15 лет назад). Распределение больных по локализации: кожа – 369 (294 – базальноклеточный рак, 75 – плоскоклеточный рак), губа – 37 (плоскоклеточный рак – 34, базальноклеточный рак – 3), полость рта – 17, вульва – 16, внутрикожные метастазы рака молочной железы и меланомы – 14, прочие локализации – 5. В первые 10 лет в качестве фотосенсибилизатора (ФС) применяли преимущественно Фотосенс в дозе 0,3–0,8 мг/веса, затем Аласенс 25–30 мг/кг и последние 5–7 лет – Фотолон, Радахлорин и Фотодитазин в общепринятых дозировках. Результаты ФДТ зависели в наибольшей степени от 4-х параметров: стадии, гистологического строения опухоли и способа ФДТ (аппликационная, интерстициальная, внутривенная) и статуса опухоли (первичная или рецидивная) по сравнению с другими параметрами (тип роста опухоли, возраст и пол пациента, вид ФС и др.). Так, при базальноклеточном раке кожи всех стадий в течение 1-го года процент без локального рецидива составлял 95,2; 2-го – 94,3; 3-го – 93,2; 4-го – 93,1; 5-ти лет и более – 91,6. При плоскоклеточном раке кожи эти показатели были значительно скромнее, соответственно: 85,2; 83,7; 81,5; 78,6; 78,4. В качестве аппликационной ФДТ применяли гель-пенетратор 0,5% фотодитазин. Приведенные выше результаты включают все ФС при ФДТ рака кожи. При ФДТ внутрикожных

метастазов рака молочной железы полный эффект через 2 мес после лечения составлял 100%, при меланоме – 96%. Отдаленные результаты при этом, естественно, отсутствуют ввиду манифестации новых очагов метастазов и общей генерализации процесса.

Выводы. ФДТ является неотъемлемым способом современного лечения визуальных форм злокачественных новообразований.

ДЛИТЕЛЬНЫЙ ПОЛНЫЙ ЭФФЕКТ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНОГО С РАСПРОСТРАНЁННЫМ РЕЦИДИВНЫМ РАКОМ ПИЩЕВОДА

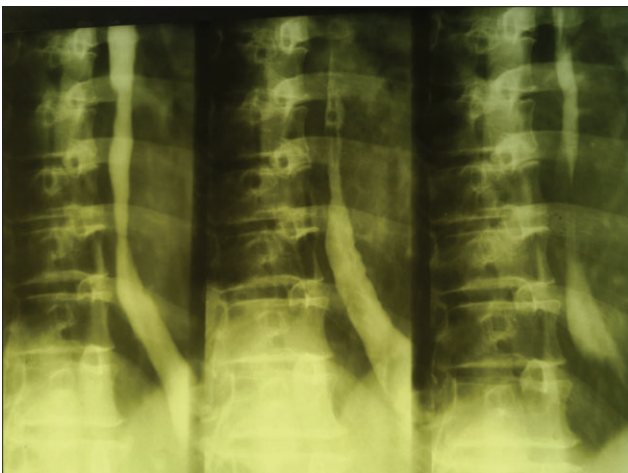
Кулаев М. Т.

ФГБОУ ВО МГУ им. Н.П. Огарева, Саранск, Россия

Фотодинамическая терапия (ФДТ) вызывает прямое цитотоксическое воздействие на новообразование, обуславливая некроз и апоптоз злокачественной клетки, разрушение микрососудистого русла опухоли путем возникновения сосудистого застоя, тромбоза и геморрагий. Рак пищевода – крайне злокачественная и трудно поддающаяся лечению патология, которая занимает 8 место в мире в структуре онкологической заболеваемости и 6 место – смертности, обладая самым высоким индексом агрессивности (соотношение числа умерших и заболевших), равного 0,87.

Цель исследования. Показать возможности ФДТ в достижении ремиссии у больного раком пищевода даже при распространенном рецидивном процессе.

Материалы и методы. ФДТ проводили в лаборатории «Биоспектроскопии, лазерной и фотодинамической терапии», созданной в 1999 г. и расположенной на базе Мордовского РОД с использованием лазерного аппарата «Лахта-Милон» мощностью 2 Вт. с диффузным световодом и эндоскопическим видеокомплексом фирмы Olympus. Больной К.А.А., 65 лет поступил в РОД с диагнозом: рак пищевода II ст., T2N0M0 (плоскоклеточный рак, инфильтративная форма роста) 08.04/16. Получил дистанционную лучевую терапию на линейном ускорителе по 2 Гр,



60 Гр на опухоль и 46 Гр на зоны регионарных лимфоузлов. Постлучевой период прошел без особенностей. Через 2 мес при контрольной эзофагоскопии выявлен продолженный рост на протяжении более 6 см. Назначена полихимиотерапия (5-FU 2,4 г и цисплатин 130 мг).

Результаты. После 9 курсов отмечена прогрессия заболевания (май 2017 г.). Однократно выполнена эндоскопическая ФДТ (Фотолон, 100 мг) с параметрами: 20 мин, плотность энергии 350–400 Дж/см.кв. Реабилитация после ФДТ протекала тяжело, но госпитализация не потребовалась. При контрольной рентгеноскопии пищевода через год патологии не выявлено (Рис.).

Контрольная эзофагоскопия 23.09.20: Пищевод проходим до 30 см от резцов, где имеется рубцовая стриктура белого цвета; в режиме NBI – без особенностей. Клинические проявления стриктуры умеренные – больной принимает щадящую пищу.

Выводы. Данное клиническое наблюдение показывает, что относительно длительный период ремиссии можно достичь даже у больного с рецидивным раком пищевода после ранее проведенного комбинированного лечения.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ЭКСПРЕССИЮ МАРКЕРОВ КЛЕТОЧНОГО ОБНОВЛЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ УРЕТЕЛИАЛЬНОЙ КАРЦИНОМЫ

Каган О. Ф., Хейфец В. Х.

Госпиталь «ОрКли», Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования. В настоящее время одной из актуальных проблем в урологии является лечение не мышечноинвазивного рака мочевого пузыря. Рецидив опухоли зависит от множества факторов, в том числе и генетических. Генетические факторы включают мутации и отклонения от нормы в экспрессии некоторых генов, контролирующих клеточный цикл и дифференцировку. В комплексе лечения не инвазивного рака мочевого пузыря используется ФДТ. В процессе получения новых данных о механизмах биологического действия ФДТ все больше выявляется его потенциал и расширяется диапазон показаний к применению. Методы молекулярной биологии и биохимические исследования дали обширную информацию о субклеточных мишенях, вовлеченных в цитотоксичность, индуцированную оксидативным стрессом после ФДТ. При оценке отдаленных результатов воздействия ФДТ на опухолевую ткань отмечается несколько феноменов, в частности, уменьшение частоты рецидивирования опухоли и регресс опухоли в послеоперационном периоде. Эти феномены объясняются несколькими причинами. Одной из них является то что развитие и рост тканей осуществляются посредством интеграции процессов клеточного

обновления: пролиферации и апоптоза. В случае воздействия ФДТ на клетку может проявляться активация или угнетение этих процессов за счет активации белковых маркеров регулирующих данные процессы.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов обследования и лечения 110 пациентов из числа больных с не инвазивной формой рака мочевого пузыря. В исследование были включены пациенты с гистологически подтвержденной Уретолиальной карциномой следующих стадий: Та или T1, а также carcinoma in situ (CIS). Пациенты соответствующие вышеуказанным критериям включения/исключения при помощи рандомизационной таблицы распределялись по группам эндоскопического обследования и лечения: Группа I – обследование и лечение было выполнено на основе стандартного алгоритма, который включал в себя ТУР опухоли мочевого пузыря с адьювантной внутрипузырной иммунотерапией вакциной БЦЖ (ТУР+БЦЖ). Группа II – обследование и лечение проведено с использованием флуоресцентного контроля и включало в себя флуоресцентную цистоскопию (ФЦС) и ТУР опухоли или измененных участков слизистой оболочки мочевого пузыря под флуоресцентным контролем (ТУР-Ф) при использовании 5-аминолавулиновой кислоты (5-АЛК) с последующей адьювантной внутрипузырной иммунотерапией вакциной БЦЖ (ТУР-Ф+БЦЖ). Группа III – обследование и лечение проведено с использованием флуоресцентного контроля, включающее ФЦС и ТУР-Ф при использовании фотодитазина с одновременным выполнением фотодинамической терапии (ФДТ) (ТУР-Ф+ФДТ). Контрольные обследования пациентов были проведены через 1, 4, 9, 12, 18, 24 и 36 мес после начала лечения. Распределение пациентов по группам сравнения было сопоставимо. Иммуногистохимические исследования опухолей мочевого пузыря проводили к следующим маркерам: Ki-67, p53, mcl-1.

Результаты. Оценка экспрессии изученных маркеров пролиферации и апоптоза показала ряд отличий в зависимости от степени дифференцировки опухолей и использованных методов лечения. Сравнение результатов оценки уровней экспрессии протеина Ki-67 у обследованных пациентов показало, что в группе I значение показателя было на уровне $0,34 \pm 0,05\%$, аналогичным был уровень этого маркера и у пациентов II группы – $0,39 \pm 0,02\%$. В то же время у больных группы III с подобной степенью дифференцировки опухоли значение данного показателя было значимо ($p=0,022$) ниже, чем в остальных группах, составив $0,20 \pm 0,03\%$. Сопоставление уровней экспрессии проапоптозного протеина p53 у больных сравниваемых групп показало, что значения в I и II группах существенно не различались, составляя соответственно 1,19 и 1,26%. В то же время у больных III группы уровень экспрессии p53 достигал $1,48 \pm 0,12$ и был достоверно ($p=0,027$) выше, чем в группах I и II. Оценка уровней экспрессии mcl-1

у пациентов со степенью дифференцировки клеток опухоли G3 показало, что значение экспрессии этого антиапоптозного белка было на уровне $2,16 \pm 0,02\%$ в группе I и $2,21 \pm 0,04\%$ во группе II. У больных III группы которым проводилась ФДТ, его уровень составил $2,66 \pm 0,14\%$ и был достоверно выше значений в группах I и II. Достоверное Усиление экспрессии протеина mcl-1 определенно влияет на активность апоптоза и определяет тенденцию к снижению частоты рецидивов опухоли у пациентов.

Выводы. Таким образом, полученные данные свидетельствовали о том, что в III группе пациентов, наблюдается наибольшая эффективность воздействия на опухоль. Очевидно, что усиление экспрессии антиапоптозного фактора mcl-1 при параллельном снижении экспрессии фактора пролиферации Ki-67 делает опухоль более чувствительной к повреждающим факторам фотодинамической терапии, ускоряя процессы апоптоза в клетках, прошедших деление, снижая их жизнеспособность и длительность существования, что в значительной степени препятствует рецидивированию, а также метастазированию и инвазии.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ КОЖНЫХ МЕТАСТАЗОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Шаназаров Н. А.^{1,3}, Голов Х. Я.², Рахимжанова Р. И.³, Туржанова Д. Е.³, Ташпулатов Т. Б.¹

¹Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, Нур-Султан, Казахстан

²Челябинский областной клинический онкологический диспансер, Челябинск, Россия.

³НАО «Медицинский университет Астана», Нур-Султан, Казахстан

Ключевые слова. Фотодинамическая терапия, рак молочной железы, кожные метастазы.

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) является одним из важных вопросов онкологии, ежегодно в Казахстане диагностируется около 4300 женщин с таким диагнозом, из которых умирают более 1250 [1].

Доля женщин с диагнозом РМЖ III–IV стадии достаточно высока: так, в 2017 году их доля по республике составила 13,8% [1]. Соответственно, одной из серьезных проблем в лечении пациенток является лечение метастазов. Между тем, рак данной локализации характеризуется довольно частым метастазированием – преимущественно в кожу [2]. Однако, традиционные методы лечения не дают ожидаемого результата, из-за этого возникает необходимость в поиске других способов лечения. Одним из которых является фотодинамическая терапия (ФДТ) [3].

Цель исследования. Оценка эффективности ФДТ у пациентов с кожными метастазами РМЖ.

Материалы и методы. В исследования были включены 30 женщин с морфологически верифицированным РМЖ и подтвержденными внутрикожными метастазами. Возраст пациентов составил от 26 до 77 лет, средний возраст – 57,4. В качестве фотосенсибилизатора использовали фотолон, препарат вводился внутривенно (в дозировке 2,0–2,5 мг/кг за 2,5–3 ч перед терапией). Лечение проводилось с помощью лазерного аппарата «Лахта-Милон».

Результаты. На момент лечения у 21 (70%) пациента были обнаружены только внутрикожные метастазы, у 9 (30%) – метастазы в другие органы кроме поражения кожи. Суммарно ФДТ была проведена на 576 очагах поражения. Размер полей облучения варьировался от 1 до 13 см., число полей – от 1 до 33, плотность мощности – от 0,11 до 0,60 Вт/см², выходная мощность – от 0,3 до 2 Вт, плотность энергии – от 300 до 600 Дж/см². Результаты лечения внутрикожных метастазов оценивали через 1–2–3 мес после окончания лечения: из 576 (100%) очагов полная регрессия была отмечена в 32,4% (n = 187) случаев, частичная регрессия – в 44,4% (n = 256), стабилизация – в 17,1% (n = 99), прогрессирование – в 6,1% (n = 34). Оценку качества жизни пациента до лечения и после проводили с помощью опросника QOL-CS. По подшкале физического благополучия отмечено более высокое физическое самочувствие через 3 недели. Клинически пациенты отмечали существенное улучшение самочувствия, сна и аппетита.

Выводы. Применение ФДТ в паллиативных целях позволяет уменьшить размер опухоли и улучшить качество жизни пациентов при РМЖ с метастазами в кожу.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ СТАДИИ БОЛЕЗНИ ПЕЙРОНИ

Даренков С.П.¹, Иванченко Л.П.², Сальникова С.В.^{1,2}

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России. Кафедры урологии, Москва, Россия

²ФГБУ УД Президента РФ Клиническая Больница «Волынская» № 1, Москва, Россия

Проблема лечения острой стадии болезни Пейрони (БП) сохраняет свою актуальность в современной урологической практике. В работе представлен способ стабилизации индуративного процесса острой стадии (ОС) БП с использованием фотодинамической терапии (ФДТ).

Цель исследования. Разработка методики и изучение эффективности терапии БП с использованием ФДТ у пациентов с острой стадией болезни Пейрони.

Материалы и методы. Клиническая группа состояла из 79 больных с ОС БП. Средний возраст 52,7±1,45 (от 28 до 70 лет). Длительность заболевания 3–48 мес. Были выделены 2 группы: основная (38 больных), получившие ФДТ и контрольная (41 человек), получившие традиционную терапию. Результаты оценивали каждые 3 недели.

Результаты. В основной группе у 36 пациентов достигнута стабилизация через 4 нед. Повторный сеанс ФДТ потребовался 21-м больным с сопутствующим сахарным диабетом.

Полное исчезновение бляшек и деформации у 1 больного. Побочных эффектов не наблюдали. В контрольной группе у 12 пациентов было выявлено появление новых областей поражения белочной оболочки в течение курса лечения. Курсовая длительность терапии больных в основной группе – 1,3 ± 0,2 мес, в контрольной группе – 2,5 ± 0,3 мес. Эффективность консервативной терапии в основной группе превышала эффект в контрольной группе практически в 2 раза. Хирургическая коррекция применена у 10 пациентов из контрольной группы и у 2 из основной

Выводы. ФДТ приводит к значительным сокращениям сроков терапии ОС БП, уменьшению эректильной деформации, предупреждает появление новых очагов поражения, снижает частоту пластических корпоропластик и улучшает качество жизни пациентов. Доказанная высокая эффективность и безопасность метода, обуславливает необходимость его дальнейшего изучения.

ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ СУСТАВОВ

Гусейнов А.И.¹, Баранов А.В.¹, Карандашов В.И.¹, Раджабов А.А.¹, Дербенев В.А.¹, Александрова Н.П.²

¹ФГБУ «ГНЦ Лазерной медицины им. О.К. Скобелкина ФМБА России», Москва, Россия

²«Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Эндопротезирование стало стандартом лечения больных с терминальной стадией остеоартроза. К его несомненным положительным факторам следует отнести быстрое восстановление безболезненных движений в суставе, а также опороспособности конечности и короткий реабилитационный период. Вместе с тем, использование различных технологий установки эндопротезов сопряжено с развитием послеоперационных осложнений, чаще всего с возможной перипротезной инфекцией (ППИ). Несмотря на относительно невысокую частоту развития ППИ после первичного эндопротезирования (0,3–2,22%),

в случае ревизионного характера операции риск развития инфекции возрастает в несколько раз, достигая 5,9–13,6%.

Цель исследования. Улучшить результаты комплексного хирургического лечения больных с ППИ путем разработки и совершенствования оперативных методов с использованием спейсеров и лазерных технологий.

Материалы и методы. Было проведено обследование и лечение 35 больных с нагноением после эндопротезирования крупных суставов. В 73,4% случаев ППИ развилась в период 1,0 до 3,5 лет после оперативного вмешательства. Возраст больных составлял 47–70 лет. После удаления элементов эндопротеза, девитализированных тканей, проводили фотодинамическую терапию (ФДТ) с использованием фотосенсибилизатора «ФОТОДИТАЗИН» и лазерного аппарата «Аткус 2» – длина волны излучения $661 \pm 0,3$ нм. Плотность энергии излучения на поверхности раны 30–40 Дж/см². Операцию заканчивали установкой спейсера, импрегнированного двумя антибиотиками широкого спектра действия.

Результаты. Всех пациентов выписывали с зажившими ранами. В отдаленном периоде от 3 мес до 1 года обострений воспалительного процесса в области операции не отмечено. На предложенный нами метод получен патент РФ № 2712806 от 31.01.2020 г. на способ лечения больных перипротезной инфекцией после эндопротезирования сустава.

Вывод. Применение ФДТ с установкой антибиотикоимпрегнированного спейсера в лечении глубокой ППИ позволило снизить количество послеоперационных осложнений, сократить сроки стационарного лечения.

МЕСТО ФОТОДИНАМИКИ В ТЕРАПИИ УРОТЕЛИАЛЬНОГО РАКА

Даренков С.П.¹, Сальникова С. В.^{1,2}, Иванченко Л. П.²

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России. Кафедры урологии, Москва, Россия

²ФГБУ УД Президента РФ Клиническая Больница «Волынская» № 1, Москва, Россия

В нашем исследовании представлена собственная методика лечения мышечно-не инвазивного уротелиального рака (МНИУР) с применением фотодинамической диагностики (ФДД) и фотодинамической терапии (ФДТ).

Цель исследования. Оценка эффективности ФДТ в комплексном лечении МНИУР.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 109 человек. Средний возраст $67,5 \pm 24,5$ лет. Были сформированы 3 группы: основная, контрольная и группа сравнения, в каждой из которых выделены две

подгруппы с одиночной (А) и множественными образованиями (Б). Пациенты основной группы получили комплексную терапию (КТ) – ТУР мочевого пузыря с ФДД и адъювантной ФДТ. В контрольной группе выполнена ТУР мочевого пузыря. В группе сравнения – ТУР мочевого пузыря с курсом внутривезикулярной ХТ Митомоцином С. Эффективность лечения МНИУР оценивали в соответствии с принятыми рекомендациями.

Результаты. Применение КТ показало в основной подгруппе А в 82,6% привело к отсутствию рецидивов в течение первого года, в течение 3-х лет – в 78,2%, а в течение 5-лет в 76,0%. В основной подгруппе Б в течение первого года наблюдения было выявлено 7 рецидивов (30,4%). На втором году наблюдения у 2-х пациентов этой подгруппы наблюдали прогрессирование УР и неоднократные рецидивы заболевания, в связи с чем, им трижды провели курс КТ. Безрецидивное течение УР во II основной подгруппе после проведенной КТ составило 60,9% (через 3 года) и 56,5% (в течение 5 лет). Специфическая выживаемость больных МНИУР при проведении КТ составила 91%, 86% – в группе сравнения и 75% – в контрольной группе ($p \leq 0,005$).

Выводы. Таким образом, использование ФДД и ФДТ в КТ МНИУР способствует снижению рецидивирования и повышению специфической выживаемости и качества жизни больных. ФДД способствует выявлению дополнительных опухолевых очагов и позволяет контролировать радикальность проведенного хирургического лечения.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО КОНТРОЛЯ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ НЕИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ.

Каган О.Ф., Хейфец В.Х

Госпиталь «ОРКЛИ», Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования. Провести сравнительное исследование с целью контроля радикальности ТУР опухоли мочевого пузыря, выполненной в стандартных условиях и с применением флуоресцентной цистоскопии (ФЦС) для диагностики ранних рецидивов РМП и определения степени агрессивности опухоли и прогноза течения заболевания.

Материалы и методы. Обследовано 264 больных РМП, которым через 4–6 недель после операции выполнено повторное эндоскопическое исследование, включающее стандартную цистоскопию (ЦС), флуоресцентную цистоскопию (ФЦС) и ТУР – биопсию области послеоперационного рубца и флуоресцирующих участков. Первую группу составили 146 больных, которым выполнялась традиционная ТУР, вторую – 118 больных, которым ТУР выполнялась под флуоресцентным контролем (ТУР-Ф).

Результаты. При повторном эндоскопическом обследовании участки флуоресценции обнаружены

у 79 (54,1%) больных 1-й группы и у 34 (28,8%) пациентов 2-й группы. Выявлены эндотелиальные опухоли среди больных 1-й группы у 61 (41,8%), а среди больных 2-й группы – у 23 (19,5%). У больных, 2-й группы, резидуальные опухоли встречаются достоверно реже по сравнению с больными, 1-й группы (19,5% и 41,8% соответственно ($p < 0,005$). Среди больных 1-й группы при контрольном эндоскопическом обследовании Tis обнаружена у 15 (10,3%) из 146 обследованных больных, а среди пациентов 2-й группы – только у 6 (0,5%) из 118 ($p < 0,001$). Определена достоверная разница в частоте резидуальных опухолей стадии pTа у больных 1-й и 2-й групп (16,8% и 8,9%, $p < 0,005$). Различия в частоте резидуальных папиллярных опухолей в стадии pT1, в анализируемых группах, так же были достоверны (10,5% и 6,3% соответственно, $p < 0,05$). В тоже время, разница в частоте встречаемости рецидива в стадии pT2 была недостоверна. Среди 27 больных с множественным поражением мочевого пузыря, 1-й группы, резидуальные опухоли были обнаружены у 14 (51,9%). Из 22 больных с мультифокальным поражением МП, 2-й группы, резидуальные опухоли обнаружены лишь у 4 (18,2%) больных ($p < 0,001$).

Вывод: Ранняя повторная цистоскопия и биопсия с применением флуоресцентного контроля, должны быть рекомендованы пациентам с РМП в стадиях Tis и Ta – T1. Ранняя повторная цистоскопия и биопсия с применением ФЦС дают возможность своевременного выявления и удаления резидуальных опухолей и рецидивов поверхностного РМП.

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ГЕПАТОПАНКРЕАТОБИЛИОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ, ОСЛОЖНЕННОГО МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Цеймах А. Е.^{2,3}, Лазарев А. Ф.^{1,3,4},
Секержинская Е. Л.⁴, Куртуков В. А.²,
Мищенко А. Н.², Теплухин В. Н.², Шойхет Я. Н.²

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ, Барнаул, Россия

²КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул»,
Барнаул, Россия

³Алтайский филиал ФГБУ «Российский
онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина»
Министерства здравоохранения РФ, Барнаул, Россия

⁴КГБУЗ «Алтайский онкологический диспансер»,
Барнаул, Россия

Цель исследования. Повысить эффективность комплексного паллиативного лечения рака гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненного механической желтухой, с использованием фотодинамической терапии (ФДТ).

Материалы и методы. В сравнительное проспективное исследование включено 216 больных с механической желтухой опухолевого генеза, которым не было показано радикальное лечение, разделенных на две группы, статистически значимо не отличавшихся по возрасту, полу, уровню билирубинемии до лечения, этиологии желтухи. В основной группе, включавшей 41 пациента, было проведено комплексное хирургическое лечение с применением ФДТ. В группе сравнения, включавшей 175 пациентов, было проведено комплексное лечение без применения ФДТ. Комплексное лечение в обеих группах включало: чрескожную катетеризацию желчных протоков под ультразвуковым и рентгеновским контролем, наложение обходных билиодигестивных анастомозов; консервативную терапию. У всех пациентов основной группы проводилась двухэтапная паллиативная ФДТ. Первым этапом проводилась системная ФДТ. В процессе инфузии через периферический доступ в кубитальную вену надвенно проводилось лазерное облучение крови монохроматическим светом с $\lambda=662-665$ нм с экспозиционной дозой света 1200–1400 Дж/см². По истечении 3–5 ч с момента окончания инфузии вторым этапом осуществлялась локальная ФДТ путем облучения монохроматическим светом с $\lambda=662$ нм с экспозиционной дозой света 220 Дж/см² через антеградный и/или ретроградный доступ в зависимости от нозологии (доступности опухоли).

У всех больных основной группы со злокачественным новообразованием головки поджелудочной железы проводилась диагностика размеров новообразования до, в течение 3–7 дней после ФДТ с помощью мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием (МСКТ ОБП); до, в течение 3–7 дней и мес после ФДТ с помощью ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП).

Результаты. Выявлено статистически значимое уменьшение размеров злокачественного новообразования головки поджелудочной железы в течение мес после ФДТ по данным УЗИ ОБП с 40,00 (32,75;49,75) до 31,00 (29,50; 35,00) ($p = 0,043$), на 3–7 день по данным МСКТ ОБП с 42,50 (34,90; 53,50) до 38,00 (31,50; 50,50) ($p = 0,039$). Медиана выживаемости в основной группе статистически значимо превышала группу сравнения: 539 (-; 153) в основной группе и 141 (287;38) в группе сравнения ($p < 0,001$).

Выводы. Паллиативное лечение с применением ФДТ злокачественных новообразований панкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой, позволяет уменьшить наибольший размер новообразования головки поджелудочной железы, увеличить выживаемость у той категории больных, которым не показано радикальное оперативное лечение.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО МИНИМАЛЬНОИНВАЗИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО ХОЛАНГИОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

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

¹ Институт Кластерной онкологии имени Л.Л. Лёвшина
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

² Национальный исследовательский ядерный
университет МИФИ, Москва, Россия

³ Институт Общей Физики им. А.М. Прохорова РАН,
Москва, Россия

Цель исследования. Улучшение диагностики и результатов лечения больных со злокачественным поражением желчных протоков.

Материалы и методы. С 2012 по февраль 2020 года в Университетской клинической больнице № 1 Сеченовского университета на лечении находилось 47 пациентов с нерезектабельной холангиокарциномой, осложненной механической желтухой, которым выполнено комбинированное минимальноинвазивное лечение. Первым этапом, проводили чрескожное желчеотведение под контролем УЗИ и рентгеноскопии. Для видеофлуоресцентного изображения опухоли и подтверждения злокачественного поражения использовали эндовидеофлуоресцентный модуль для эндоскопии и микрохирургии (производство ООО «БИОСПЕК») и фотосенсибилизаторы Фотосенс (0.5 мг/кг), Фотолон, Фоторан и Радахлорин (в дозе 1–1.2 мг/кг). Накопление фотосенсибилизаторов опухолевой тканью, подтверждали при помощи флуоресцентной диагностики (ФД) с использованием оптоволоконного лазерного спектроанализатора (ЛЭСА-01-БИОСПЕК). Всем пациентам проведена внутрипротоковая фотодинамическая терапия, 40 больным, как окончательный вариант желчеотведения, выполнено стентирование стриктуры желчных протоков нитиноловым стентом под контролем рентгеноскопии. Для ФДТ использовали гибкий оптоволоконный световод с цилиндрическим облучателем на дистальном конце или балонный катетер, раздуваемую часть которого фиксировали в проекции стриктуры желчных протоков. Двоим пациентам с опухолью Клатскина (IV тип), дополнительно проведена внутрипротоковая брахитерапия и дистанционная стереотаксическая лучевая терапия. Осложнений во время операций не было.

Результаты. У всех больных отмечено преимущественное накопление фотосенсибилизатора в опухолевой ткани. У 16 больных, с блоком долевых и сегментарных протоков, на 3–5-й день после проведенной ФДТ отмечена частичная или полная реканализация заблокированных опухолью сегментарных

протоков, что позволило обеспечить полноценное желчеотведение. Продолжительность жизни составила от 3 до 32 мес (средняя 16 мес), 7 больных продолжают находиться на динамическом наблюдении.

Вывод. Представленные минимальноинвазивные методы диагностики и лечения холангиокарциномы, осложненной механической желтухой, позволяют не только верифицировать злокачественное поражение и наладить желчеотведение, но и провести противоопухолевое лечение с хорошими непосредственными результатами, не снижая качество жизни больного.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТИЛЕНОВОГО СИНЕГО И ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ COVID-19

Решетов И. В.¹, Ширяев А. А.¹, Рябова А. В.³,
Романишкин И. Д.³, Макаров В. И.³,
Поминова Д. В.³, Лощенов В. Б.^{2,3}

¹ Институт Кластерной онкологии имени
Л.Л. Лёвшина Первого МГМУ им. И.М. Сеченова,
Москва, Россия

² Национальный исследовательский ядерный
университет МИФИ, Москва, Россия

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

Цель исследования. COVID-19 несет серьезную угрозу для здоровья людей во всем мире, при этом в настоящее время многие предложенные специфические противовирусные средства для его лечения и/или профилактики себя не оправдали, так и вакцины, находятся в стадии разработки или испытаний. Разносторонние исследования фотосенсибилизатора метиленового синего (МС) свидетельствуют, что он может быть эффективным не только для лечения метгемоглобинемии, септического шока, малярии, онкологических заболеваний и инфекционных поражений мочеполовой системы, но и обладать противовирусным эффектом. Целью работы стало создание эффективной системы лечения воспалительных заболеваний органов дыхания ассоциированных SARS-CoV-2 (COVID-19) с применением фотосенсибилизатора Метиленовый синий и светового облучения.

Материалы и методы. В исследование вошли 50 пациентов с клиникой COVID-19 и 50 добровольцев с высоким риском заражения (протокол ЛЭК № 08–20 от 24.04.2020). У всех 50 пациентов при КТ выявлены патологические изменения в легких, характерные для вирусного поражения: 11 – с поражением легких менее 25%, 17 – с поражением легких 25–50%, 18 – с поражением легких 50–75%, 4 – с поражением легких более 75%. Больные с COVID-19 получали МС перорально в дозе 1 мг/кг веса и ингаляционно в дозе 0.2 мг с последующей экстракорпоральной фотодинамической терапией (ФДТ) носоглотки и грудной клетки, светодиодной матрицей с длиной волны 650 нм, плотность мощности 25 мВт/см². Подведенная

энергия составила от 18 до 36 Дж/см². Добровольцы принимали МС перорально в дозе 1 мг/кг веса, без последующего облучения, с целью профилактики.

Результаты. Выздоровели 48 пациентов, включая больных с положительным тестом на вирус после лечения по схеме гидроксихлорохин + азитромицин, калетра. После ингаляционного применения МС с ФДТ на следующий день ПЦР-тест на SARS-CoV-2 давал отрицательный результат. После экстракорпоральной ФДТ с МС у пациентов отмечалось увеличение сатурации кислорода, скорое улучшение самочувствия, положительная динамика по КТ. Два пациента с тяжелым течением COVID-19, отягощенные другими заболеваниями, ИВЛ, умерли, несмотря на временное улучшение состояния. Никто из группы 50 добровольцев, принявших МС в качестве профилактики не проявил симптомов заболевания COVID-19.

Выводы. Первоначальные данные свидетельствуют о том, что применение метиленового синего для профилактики и совместно с ФДТ может быть использовано для эрадикации вирусов SARS-CoV-2 и лечении пневмоний, что в условиях сложившейся ситуации является крайне актуальным.

РЕЗУЛЬТАТЫ СИСТЕМНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ПЛАНЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Василевский А. П., Артемова Н. А., Литвинова Т. М., Косенко И. А.

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь

Цель исследования. Изучить в рандомизированном исследовании результаты нового варианта комплексного лечения местнораспространенного рака шейки матки (МР РШМ) с применением химиолучевой и системной фотодинамической терапии (ФДТ) с фотолоном.

Материалы и методы. На основании экспериментальных исследований, доказавших усиление фотолоном действия фотооблучения опухолевых клеток HeLa и противоопухолевого эффекта лучевой терапии у лабораторных животных разработан новый вариант системной ФДТ в плане комплексного лечения МР РШМ. Изучена переносимость, непосредственные и отдаленные результаты его применения (основная группа наблюдения, 36 чел.) по сравнению со стандартным курсом химиолучевой терапии (группа сравнения, 38 чел.) при РШМ IIB и IIIB стадий в возрасте от 24 до 66 лет.

Результаты. Количество побочных токсических эффектов при применении нового варианта комплексного лечения с ФДТ снизилось до 17 (47,2%) против 32 (84,3%) ($p < 0,001$) в случае проведения стандартной химиолучевой терапии; число местных

реакций уменьшилось почти в 5 раз и составило 2 (5,6%) против 10 (26,3%) ($p < 0,05$); причем у женщин основной группы возникли реакции только I степени, а в контрольной – I, II и IV степени тяжести. Полная и частичная регрессия опухоли выявлена у 33 (91,7%) женщин основной и у 34 (89,5%) – группы сравнения. Однако частота полной регрессии опухоли была чаще у женщин основной группы и составила 20 (55,6%) против 13 (34,2%). Показатель общей пятилетней и бессобытийной выживаемости выживаемости в сравниваемых группах составил 59,0% против 45,0% и 54,0% против 41,4% соответственно.

Выводы. Дополнительное применение системной фотодинамической терапии (ФДТ) с фотолоном к стандартному химиолучевому лечению МР РШМ значительно улучшает переносимость последнего, поскольку статистически достоверно снижает количество и тяжесть токсических побочных эффектов и местных реакций. Частота полной регрессии опухоли увеличивается на 21,4%, а пятилетняя общая и бессобытийная выживаемость возрастает на 14,0% и 12,6% соответственно.

К ВОПРОСУ О ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ КАК МЕТОДА ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Гусев Л. И.

ГБУЗ НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Москва, Россия

Цель исследования. Обосновать целесообразность применения лазерного облучения крови (ЛОК) с целью профилактики и лечения осложнений при коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. В настоящее исследование вошли 110 детей со злокачественными новообразованиями, которым проводилась высокодозная химиотерапия. Возраст детей от 1 года до 17 лет. С целью профилактики орального мукозита (ОМ) всем детям до химиотерапии проводили сеансы ЛОК. Методика ЛОК была разработана в Новосибирском научно-исследовательском институте патологии кровообращения под руководством академика Е. Н. Мешалкина в 1980 г. Клинические исследования доказали что ЛОК нормализует микроциркуляцию, стимулирует функциональную активность сосудов за счет их дилатации и раскрытия резервных капилляров. Усиливается доставка кислорода к тканям, повышается иммунитет. Резко увеличивается фагоцитарная активность лейкоцитов и тромбоцитов, причём это повышение сохраняется в течении 4-х недель. Выделение гепарина тучными клетками ведет к разжижению крови, что улучшает кровоснабжение тканей и органов, особенно в микрососудистом русле. Облучение прово-

дили отечественными импульсными лазерными аппаратами 1-го класса РИКТА 04/4. Мощность аппаратов составляет 20 Вт, но для проведения ЛОК необходима мощность в 4–5 Вт, поэтому мы снижали мощность до 25%. Воздействие лазерным излучением на кровь осуществляли путем наложения двух излучателей на кожу над крупными сосудами: зоны сонных артерий, кубитальных, подключичных или подколенных. Аппликация стационарная, время чрескожного воздействия на крупные сосуды – от 5 до 20 минут двумя излучателями. Доза лазерного излучения за 1 мин составляла 0,006 Дж/см². Суммарная доза за сеанс – от 0,06 до 0,24 Дж при площади светового пятна 4 см², суммарная доза за сеанс – 0,015 до 0,6 Дж/см².

Результаты. Применение ЛОК до начала химиотерапии во всех случаях приводит к положительному результату. Лишь у одного ребенка развился ОМ, что составило 0,9%. Если считать, что из проведенных 260 курсов ЛОК ОМ развился только в 1 случае, то это составит всего 0,3%. Это мировое достижение. Патент RU 2692448.

Выводы. Учитывая безопасность ЛОК и все вышеперечисленные его эффекты при проведении ЛОК, специалистам следует обратить внимание на возможность его применения при лечении коронавирусной инфекции. Мы предложили это в июне (Лечащий врач, июнь 2020, № 6), но никто из отечественных специалистов не обратил на это внимание. А доктор Скотт А. Сигман из госпиталя Лоуэлла (США), впервые в августе 2020 г., применил лазерную терапию при лечении коронавирусной инфекции и доказал её высокую эффективность.

ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА И ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ВУЛЬВЫ

Евстифеев С. В., Кулаев М. Т., Альмяшев А. З., Скопин П. И., Ивашин А. А.

Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева, Саранск

Цель исследования. Оценить эффективность флуоресцентной диагностики (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ) у больных раком вульвы при введении фотосенсибилизатора «Фотосенс» в дозе 0,5 и 0,8 мг/кг.

Материалы и методы исследования. ФДТ была проведена 19 больным раком вульвы с использованием отечественного фотосенсибилизатора второго поколения «Фотосенс» – композиции натриевой соли сульфированного фталоцианина алюминия. Препарат производится в ФГУП «ГНЦ РФ «НИОПИК» (Москва). Для ФД и ФДТ использовался комплекс ДТК-3 М (ЦНИ ИОФ им. А. М. Прохорова РАН, Москва). Фотосенсибилизатор «Фотосенс» вводился 10 больным раком

вульвы в дозе 0,5 мг/кг массы тела и в дозе 0,8 мг/кг – 9 пациентам. Всем больным раком вульвы до введения Фотосенса и в последующем периоде производилась флуоресцентная диагностика. Плотность мощности лазерного излучения составила 200 мВт/см², световая доза одного сеанса облучения – 200 Дж/см².

Результаты. В среднем интенсивность флуоресценции в центре опухоли до введения Фотосенса (аутофлуоресценции) составила 14,7 отн. ед., а коэффициент диагностической контрастности (КДК) – 1,07, в то время как через 24 ч после введения Фотосенса интенсивность флуоресценции в центре опухоли у больных раком вульвы составила 141,9 отн. ед., КДК – 1,6. Кожная фототоксичность отмечена у 67% больных раком вульвы, получавших Фотосенс в дозе 0,8 мг/кг и у 30% пациентов, получавших препарат в дозе 0,5 мг/кг. Через 2 мес после проведения ФДТ полный эффект, выражающийся в полной эпителизации опухолевого очага, наблюдался у 9 (47,4%) больных раком вульвы, частичный эффект был отмечен у 7 (36,8%) пациенток и у 3 (15,8%) больных зафиксирована стабилизация.

Выводы. Таким образом, флуоресцентная диагностика рака вульвы с применением отечественного фотосенсибилизатора «Фотосенс» обладает умеренной диагностической ценностью и может быть использована при данной локализации опухолевого процесса. Анализ ближайших результатов лечения больных раком вульвы методом ФДТ с препаратом «Фотосенс» показывает его достаточную эффективность. Наиболее оптимален у больных раком вульвы режим проведения ФДТ при введении Фотосенса в дозе 0,5 мг/кг, поскольку при этом вероятность развития фототоксических реакций уменьшается, а результаты лечения не ухудшаются.

ПУВА ТЕРАПИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ И ВИТИЛИГО

Карпова О. А.^{1,2}, Баландович Б. А.¹

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава, Барнаул, Россия

²ЧУЗ КБ «РЖД-МедицинаБарнаул, Россия

Локализация дерматологических заболеваний на открытых участках кожи приводит к дезадаптации социальной, сексуальной, профессиональной жизни пациентов. Метод ПУВА терапии применяется для лечения целого ряда дерматозов: псориаз, атопический дерматит, витилиго, красный плоский лишай, экзема, локализованная склеродермия.

Цель исследования. Изучить влияние ПУВА терапии на изменение качества жизни у дерматологических больных.

Материалы и методы. В исследование были включены 17 пациентов с вульгарным псориазом

10 (58,8%) мужчин и 7 (41,2%) женщин. В возраст от 19 до 56 лет ($36,5 \pm 14,4$). С давностью заболевания от 1 до 40 лет ($9,7 \pm 8,9$). И 3 пациента: 1 мужчина и 2 женщины, страдающие витилиго от 1 до 3 лет ($2,0 \pm 1,0$), средний возраст $43,0 \pm 3,0$. В ходе исследования проводилась ПУВА терапия с амии большой плодами фурукумаринами в качестве фотосенсибилизации в комплексе с эмолиентами. Для оценки психосоциального статуса был применен ДИКЖ (Дерматологический Индекс Качества Жизни).

Результаты. До лечения ДИКЖ у пациентов с Псориазом составил $20,9 \pm 6,1$ баллов, а после лечения снизился на 56% от 6 до 21 балла и в среднем составил $11,7 \pm 5,086025$ ($p = 0,845583$).

До лечения ДИКЖ у пациентов с Витилиго составил $26,3 \pm 6,3$, а после лечения уменьшился на 53% и составил $14,0 \pm 2,0$ от 12,0 до 16,0 ($p = 0,000730$).

Выводы. ПУВА терапия является эффективным методом терапии псориаза и витилиго, приводящим к стабилизации как кожного процесса, так и значительно улучшающим качество жизни пациентов с этими нозологиями.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ

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

«РНХИ им. проф. А. Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования. Улучшить отдаленные результаты лечения больных со злокачественными глиальными опухолями супратенториальной локализации.

Материалы и методы. В исследование включено 170 пациентов с злокачественной глиомой, супратенториальной локализации, находящиеся на лечении в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова с 2004–2016 гг., 85 из них применялась интраоперационная фотодинамическая терапия (ФДТ) с препаратом группы хлоринов Е62 поколения (фотодитазин), 85 контрольная группа. Больные были сопоставимы по полу, возрасту, индексу Карновского до операции, размеру опухоли, радикальности проводимого оперативного вмешательства. Источником облучения был полупроводниковый лазер «Лактус-2,5» мощностью до 2,5 Вт и длиной волны излучения 662 нм. Сеанс облучения проводили в световой дозе $120\text{--}180$ Дж/см². В раннем послеоперационном периоде состояние пациентов по индексу Карновского не отличалось. Все пациенты в послеоперационном периоде получали адъювантную (химиотерапию, лучевую терапию) терапию в зависимости от морфологического результата.

Результаты. Осложнений, связанных с применением препарата фотодитазин в раннем послеоперационном периоде, не отмечено. Достоверно получено увеличение медианы выживаемости у больных с Grade III глиомами до $38,5 \pm 5,3$ мес (контрольная группа – $22,9 \pm 2,8$ мес), для больных Grade IV глиомами до $20,6 \pm 4,3$ мес (контрольная группа – $14,1 \pm 3,3$ мес) ($p = 0,0002$); и величину безрецидивного периода для больных с Grade III глиомами до – $21,3 \pm 3,4$ мес (контрольная группа – $16,6 \pm 2,9$ мес) ($p = 0,0002$); для больных с Grade IV глиомами до – $10,8 \pm 2,2$ мес (контрольная группа – $8,0 \pm 2,0$ мес) ($p = 0,0001$).

Вывод. ФДТ доказано увеличивает медиану продолжительности жизни и величину безрецидивного периода у больных со злокачественными глиомами. Данные мировой литературы свидетельствуют об увеличении интереса к ФДТ с современными фотосенсибилизаторами. Модификация различных радикалов в структуре молекулы фотосенсибилизатора, ориентированных на несколько антибластомных механизмов, делает метод крайне перспективным в лечении глиальных опухолей.

ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ХИРУРГИЯ ГЛИОМ С ХЛОРИНОМ Е6 И 5-АЛА – РЕЗУЛЬТАТЫ

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

«РНХИ им. проф. А. Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования. Улучшить результаты лечения больных со злокачественными астроцитомами, путем повышения радикальности проводимого оперативного лечения.

Материалы и методы. Исследование включало пациентов с астроцитарными опухолями головного мозга, высокой степени анаплазии по Grade (III–IV), находящиеся на лечении в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова с 2012–2016 гг. Всего 30 пациентов – 2 группы, по 15 пациентов в каждой. Одной из них применялась интраоперационная флуоресцентная диагностика с препаратом группы хлоринов Е62 поколения (Фотодитазин), в другой использовался препарат 5-АЛК. Глиобластом (Grade IV) по 10 в каждой группе, анапластических астроцитом (Grade III) по 5 в группе. Препарат фотодитазин вводился внутривенно за 1,5–2 ч до операции, 5 АЛА пациенты получали per os за 4–6 ч до начала операции. Набор в обе группы учитывал возраст пациентов, локализацию опухоли, наличие сопутствующих заболеваний. Оценка флуоресценции фотодитазина проводилась с помощью микроскопа Leica со специальным флуоресцентным модулем (производства ЛОМО, СПб), флуоресценция 5 АЛА оценивалась на микроскопе Carl Zeiss OPMI Pentero, и специального программного обеспечения RSS Cam-Endo

1.4.313. Радикальность проводимого оперативного вмешательства оценивалась по данным послеоперационного МРТ головного мозга в течение первых 24 ч.

Результаты. Анализ интенсивности видимой флуоресценции не выявил достоверных различий между фотодитазином и 5 АЛА. Оба вещества одинаково хорошо накапливались в тканях опухоли. Для глиом Grade III чувствительность метода флуоресцентной диагностики с фотодитазином составила 83,3%, с 5 АЛА 82,9%, специфичность 76,7% и 75,4 соответственно. Для глиом Grade IV чувствительность метода флуоресцентной диагностики с фотодитазином составила 88,7%, с 5 АЛА 88,8%, специфичность 83,1% и 81,4% соответственно. Тотальность резекции (GTR – gross total resection) в группе Grade III глиом – 91% для фотодитазина, 91,4% для 5 АЛА; в группе Grade IV глиом тотальность была – 93,7% для фотодитазина, 92,9% для 5 АЛА.

Вывод. Флуоресцентная навигация в хирургии глиальных опухолей позволяет осуществлять контролируемую резекцию опухолевой ткани, за счет избирательной флуоресценции патологической ткани, при этом повреждение здоровой ткани мозга сводится к минимуму. За счет такого подхода достигается наиболее высокий процент тотальности проводимого оперативного лечения, что позволяет в дальнейшем увеличить межрецидивный интервал и величину продолжительности жизни.

Современные подходы в хирургии астроцитом диктуют необходимость применения флуоресцентной навигации, уровень информативности которой во время операции не имеет аналогов.

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ С ХЛОРИНОМ Е6 В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫХ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

**Ярославцева-Исаева Е. В., Зубарев А. Л.,
Курильчик А. А., Каплан М. А., Иванов В. Е.,
Стародубцев А. Л., Капинус В. Н., Спиченкова И. С.**
Медицинский радиологический научный центр
имени А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр радиологии»
Минздрава России, Москва, Россия

Цель исследования. Разработать и оценить эффективность иФДТ с фотосенсибилизатором (ФС) хлорин Е6 в комбинированном лечении местно-распространенных сарком мягких тканей (СМТ).

Материалы и методы. С марта 2018 г. по июль 2020 гг. проведено лечение 39 больным СМТ (23 женщин, 16 мужчин), в возрасте от 20 до 82 лет. Распределение по клиническим стадиям: I – 12; II – 7; III – 15; IV – 1 пациент. Гистологические формы: липосаркомы-18, недифференцированные саркомы-8, фибросаркомы-6, злокачественная опухоль из оболочек пери-

ферических нервов-3, синовиальная саркома-2, хондросаркома-1, лейомиосаркома-1. Первичные новообразования выявлены у 19, рецидивные у 20 больных. Больным СМТ низкой степени злокачественности (G1) T2–3N0M0 (n=13) и 13-ти больным с выраженными сопутствующими заболеваниями и возрастом старше 75 лет с СМТ высокой степени злокачественности (G2,3), T2–3N0M0 проводили только хирургическое лечение с иФДТ. Еще 13-ти пациентам с высокозлокачественными (G2,3) СМТ проводили комбинированное лечение: хирургическое лечение с иФДТ и ПХТ по схеме HD-AI или MAID; предоперационную лучевую терапию и/или локальную гипертермию. В работе использовали ФС хлорин Е6 фотолон в дозе 0,8–1,7 мг/кг, вводили внутривенно за 2–3 ч до операции. Сразу после хирургического этапа проводили облучение ложа опухоли с использованием лазерного аппарата (662 нм) и световода с микролинзой. Мощность на выходе световода: 1,5–2,5 Вт, световая доза: 80–100 Дж/см².

Результаты. Сразу после сеанса иФДТ видимых изменений в ложе опухоли не отмечали. Побочных реакций и осложнений после введения ФС не выявлено. При использованных дозах лазерного облучения увеличение сроков заживления операционной раны не выявлено. У 20 пациентов наблюдалась незначительная гиперемия и отечность кожи вокруг послеоперационной раны, которые купировались самостоятельно и не требовали применения лекарственных препаратов. На сроках наблюдения от 1 до 22 мес все пациенты живы, локальный рецидив выявлен у 1 пациентки.

Выводы. Интраоперационная ФДТ с ФС хлорин Е6 в дозе 0,8–1,7 мг/кг, в световых дозах до 100 Дж/см² безопасный метод в комбинированном лечении местно-распространенных сарком мягких тканей с хорошими непосредственными результатами.

ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА: БИМЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПРОЛИФЕРАЦИИ И АПОТОЗА В МИОМЕТРИИ У ЖЕНЩИН РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Шаповалова А. И., Полякова В. О., Медведев Д. С.
Автономная Научная Некоммерческая Организация
Высшего Образования Научно-исследовательский
Центр «Санкт-Петербургский Институт Биорегуляции
и Геронтологии», Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Флуоресцентная диагностика экспрессии маркеров пролиферации и апоптоза для оценки состояния рубца на матке после миомэктомии у женщин репродуктивного возраста разных возрастов, планирующих беременность, является актуальной задачей. На качество рубца кроме хирургических методов, влияет репаративная активность миометрия.

Цель исследования. Выявление корреляционной зависимости экспрессии маркера p53 и коллагена II типа в тканях интактного миометрия после миомэктомии у женщин разного возраста с целью определения качества послеоперационного рубца на матке.

Материалы и методы. Материал был получен методом трепан-биопсии интактного миометрия в зоне, прилежащей к миоматозному узлу. Первую группу (n=20) составили женщины в возрасте от 23 до 29 лет, вторую (n=18) – 30-47 лет. Иммуногистохимическая реакция проведена с первичными антителами к маркеру p53 и коллагену II типа, вторичное антитело – Alexa 647. Морфометрию проводили в ИФКЛМ Olympus. Площадь экспрессии оценивали с помощью «Видеотест-Морфология 5.0». Критерий корреляции Спирмана применялся между выборками из значимых возрастов и площади экспрессии.

Результаты. Было установлено, что площадь экспрессии p53 в 1-ой группе была в 2 раза ниже по сравнению со 2-ой группой. Коэффициент Спирмана составил 0.8.

Во 2-й группе в норме экспрессия маркера p53 достоверно выше, чем у женщин 1-й группы. Увеличение экспрессии маркера p53 с возрастом служит фактором влияющим на увеличения риска несостоятельности рубца на матке после миомэктомии.

Площадь экспрессии коллагена II типа в 1-ой группе была в 1.5 раза меньше, чем во 2-ой группе, что свидетельствует о более высоком риске несостоятельности рубца.

Выводы. Между показателями p53 и возрастом женщин существует прямая корреляционная зависимость. Оценка маркеров p53 и коллагена II типа выявила снижение репаративных свойств миометрия у женщин старшего репродуктивного возраста, что является фактором риска несостоятельности рубца на матке после миомэктомии.

ВНУТРИПРОСВЕТНАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ВОРОТНОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕХНОЛОГИИ SPYGLASS™ DS

Артемикин Э. Н.¹, Соколов А. А.^{1,2}, Соколов Д. В.¹,
Тычинская К. С.¹, Букарев В. Ю.¹, Щипков О. А.³

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

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

³ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского, Москва, Россия

Холангиоцеллюлярный рак (ХЦР) составляет 3% всех злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта и относится к числу наиболее тяжело протекающих опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны.

Длительное бессимптомное течение не позволяет диагностировать заболевание на ранних стадиях. В связи с этим, большинству пациентов проводится только паллиативное лечение, направленное на декомпрессию желчных протоков и воздействие на саму опухоль путем использования химио-, лучевой и фотодинамической терапии (ФДТ).

С целью повышения эффективности лечения больных с опухолями Клацкина на основе уже имеющегося международного и отечественного опыта применения внутривидеопроцедурной ФДТ в эндоскопическом отделении ФГБУ «Главного военного клинического госпиталя имени академика Н. Н. Бурденко» МО РФ впервые в России использована методика эндоскопической внутривидеопроцедурной фотодинамической терапии с использованием цифрового видеохолангиоскопа SpyGlass DS у больного со стенозирующей опухолью проксимального отдела общего печеночного протока с распространением на конfluence и долевыми желчными протоками (опухоль Клацкина тип IV). Через инструментальный канал системы SpyGlass DS через 3 ч после внутривенного введения препарата Радахлорин в дозе 1 мг/кг был проведен сеанс ФДТ с обработкой всей поверхности внутривидеопроцедурной части опухоли. Плотность энергии составила 200–300 Дж/см². Через 1 мес был проведен второй курс ФДТ. После проведения 2 курсов ФДТ по данным внутривидеопроцедурного эндоскопического ультразвукового исследования толщина опухоли уменьшилась с 4 до 2 мм. В настоящее время пациенту проводится многокурсовая ПХТ. Пациент находится под наблюдением более 10 мес.

Таким образом, первый опыт использования внутривидеопроцедурной фотодинамической терапии опухоли Клацкина с использованием технологии SpyGlass™ DS позволяет технически безопасно под прямым визуальным контролем проводить лечение при ретроградной холангиоскопии, что открывает новые перспективы в комплексной терапии нерезектабельного рака проксимальных внепеченочных желчных протоков.

УСПЕХИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ

Решетов И. В.^{1,2}, Фатьянова А. С.^{1,2}, Бабаева Ю. В.¹,
Корнев С. В.³, Романко Ю. С.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

²Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия

³ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта», Калининград, Россия

Во всем мире продолжает увеличиваться заболеваемость базальноклеточным раком кожи (БКРК). Данное заболевание отличается рецидивирующим характером течения, частой локализацией на откры-

тых участках кожного покрова, с преобладанием поражения кожи лица, недостаточной эффективностью существующих методов лечения, значимыми косметическими дефектами. До недавнего прошлого к основным методам лечения БКРК относили хирургический метод, лучевую терапию, криодеструкцию, иммунотерапию, диатермокоагуляцию.

По мере роста показателей заболеваемости БКРК всё больше возрастает интерес к разработке новых методов диагностики и лечения данного заболевания с учётом отдалённых косметических результатов. К настоящему времени опубликованы результаты многочисленных отечественных и зарубежных исследований по лечению БКРК с помощью ФДТ, которая стала одним из наиболее эффективных методов лечения данного заболевания.

Представленные результаты исследований из различных клиник свидетельствуют о высокой эффективности самостоятельной ФДТ и комбинации ФДТ с другими методами лечения. ФДТ предлагается применять в сочетании с хирургическими методами и лучевой терапией, иммуномодулирующими и химиотерапевтическими агентами, ингибиторами молекул, участвующих в канцерогенном процессе. Эти новые стратегии открывают путь к повышению эффективности лечения и профилактики БКРК.

При этом во всех исследованиях отмечается безопасность данного неинвазивного лечения, низкий уровень побочных реакций при проведении терапии, хорошая переносимость для пациента и превосходные косметические результаты лечения.

В разработанных в настоящее время в Европе и США руководствах представлены согласованные экспертные рекомендации, отражающие текущие опубликованные доказательства эффективности ФДТ БКРК. При этом в рекомендациях подчеркивается, что план терапии пациентов «с трудно поддающимися лечению» БКРК должен обсуждаться на междисциплинарном онкологическом совете.

Дальнейшие успехи в экспериментальных и клинических исследованиях смогут улучшить наше понимание всех аспектов, связанных с диагностикой, лечением и профилактикой этого столь распространенного заболевания.

ФОТОДИНАМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РАКА БОЛЬШОГО ДУОДЕНАЛЬНОГО СОСОЧКА И ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ

**Странадко Е. Ф.¹, Баранов А. В.¹, Дуванский В. А.¹,
Лобаков А. И.², Морохотов В. А.², Рябов М. В.¹**

¹ФГБУ «ГНЦ лазерной медицины им. О. К. Скобелкина ФМБА России», Москва, Россия

²Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия

Проблема лечения пациентов со злокачественными новообразованиями большого дуоденального сосочка (БДС) и внепечёночных желчных протоков (ВЖП) остается актуальной в связи с растущей частотой заболеваемости и высокой летальностью. Фотодинамическая терапия (ФДТ) – хорошо известный локо-регионарный метод лечения злокачественных опухолей, при котором фотосенсибилизатор (ФС), селективно накапливающийся в тканях опухоли, активируется путем локального облучения опухоли светом с длиной волны, соответствующей длинноволновому пику поглощения ФС. Мы применили ФДТ у 29 пациентов с аденокарциномой внепечёночных желчных протоков (ВЖП) и большого дуоденального сосочка (БДС) в сравнении с 50 больными хронологического контроля, которым выполнялись только паллиативные желчеотводящие операции.

Цель исследования. Оценка роли применения повторных курсов ФДТ у неоперабельных больных со злокачественной опухолью данных локализаций в качестве контроля эффективности ФДТ в отношении улучшения качества и продолжительности жизни больных.

Материалы и методы. Для лечения 29 больных применяли паллиативные желчеотводящие операции и ФДТ. Количество курсов ФДТ составило от 1 до 3 в течение года. В общей сложности 29 больным проведено 52 курса ФДТ. ФДТ не сопровождалась тяжелыми осложнениями и удовлетворительно переносилась пациентами.

Результаты. Медиана дожития больных, которым выполнили 1 курс ФДТ в течение года, составила 12,5 мес, а среди больных, которым с интервалом 4–6 мес выполнено 2–3 курса ФДТ в течение года, она достигала 15–60 мес, в среднем – 29 мес.

Выводы. ФДТ в комбинации с желчеотводящими операциями является эффективным методом лечения неоперабельных больных злокачественными новообразованиями БДС и ВЖП. Для лечения и продления жизни больных, радикальное хирургическое лечение которых сопряжено с высоким риском летального исхода, ФДТ представляется оптимальным вариантом терапии. Результаты ФДТ по продолжительности жизни сравнимы с радикальными операциями и превышают таковые для паллиативных операций. Повторное проведение ФДТ с интервалом 4–6 мес улучшает качество и значительно увеличивает продолжительность жизни пациентов.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ КОЖНОГО РАКА ГЛАЗ И ПЕРИОРБИТАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Странадко Е. Ф., Тули И. С.

ФГБУ «ГНЦ лазерной медицины им. О. К. Скобелкина ФМБА России», Москва, Россия

Цель исследования. Лечение рака кожи глаз и периорбитальной локализации представляет боль-

шие трудности для любого метода лечения, а для некоторых методов эта локализация вообще недоступна (для криодеструкции, химиотерапии) или противопоказана, как например, для лучевой терапии, которая помимо грубых рубцово-склеротических последствий приводит к слепоте.

Материалы и методы. Методом выбора при лечении рака кожи глаз и периорбитальной локализации стала фотодинамическая терапия (ФДТ). Щадящий характер ФДТ, вариативность методики, возможность выбора различных путей прецизионного подведения лазерного излучения позволяют успешно применять ФДТ при самых сложных критических локализациях рака кожи в области глаз и вокруг них.

Результаты. Нами проанализированы результаты применения ФДТ у 50 больных раком кожи глаз и периорбитальной локализации. Наибольшие трудности для подведения света при ФДТ рака кожи этой локализации представляют опухоли в области внутренней и наружной спаек век и на самих веках. Опухоли в углах глаз чаще всего были многоузловыми, неправильной формы, что требовало особого подхода к выбору полей светового воздействия. При расположении опухолей на веках основное внимание при облучении приходилось уделять защите глазного яблока от попадания света. Вследствие сложной конфигурации опухолей в области внутренних спаек век с распространением на веки, на кожу переносицы и скатов носа и необходимости многопольного облучения из разных позиций, поля светового воздействия частично перекрываются, поэтому выбор дозы световой энергии и метода подведения света требуют особой тщательности. Используемая эффективная плотность мощности лазерного излучения при наиболее часто встречающемся базальноклеточном раке кожи глаз и периорбитальной локализации составляла 200 Дж/см². Если при контрольной оценке непосредственной реакции опухоли после светового воздействия возникали сомнения в адекватности повреждения всех очагов опухоли, плотность мощности довели до 300 Дж/см². Пациентов обязательно предупреждали о побочном действии ФДТ при данной локализации в виде отека век и окружающих тканей за счет внутритканевого рассеяния света, который не требует специального лечения и полностью ликвидируется через 2–3 дня.

Выводы. Особенности и преимущества ФДТ перед традиционными методами лечения рака кожи позволяют успешно использовать этот метод при каждом раке глаз и периорбитальной локализации.

ФДТ – МЕТОД ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА КОЖИ КРИТИЧЕСКИХ АНАТОМИЧЕСКИХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

Странадко Е. Ф.¹, Рябов М. В.¹, Малова Т. И.², Тули И. С.¹

¹ФБГУ «ГНЦ лазерной медицины им. О.К. Скобелкина ФМБА России», Москва.

²ООО «ВЕТА-ГРАНД», Москва, Россия

Цель исследования. Рак кожи является самой частой локализацией злокачественных новообразований. 80–85% злокачественных опухолей кожи локализуются на голове, в первую очередь на коже лица. Большая часть этих опухолей располагается в так называемых критических локализациях: нос, веки, спайки век, периорбитальная локализация, ушные раковины, наружный слуховой проход. Основными недостатками при традиционном лечении опухолей критических локализаций являются опасность получения косметических дефектов и развития функциональных нарушений, опасность инфекционных осложнений, кровотечения, грубых рубцов, постлучевого фиброза, невозможность повторного применения методики при неполной резорбции опухоли и рецидивах. Фотодинамическая терапия – это метод селективного разрушения опухолей различных локализаций с минимальным повреждением окружающих здоровых тканей, разработанный и применяемый в ГНЦ Лазерной медицины ФМБА с 1992 г.

Материалы и методы. В ГНЦ лазерной медицины лечение методом ФДТ проведено 253 больным раком кожи критических анатомических локализаций с числом опухолевых очагов у них более 500. Для ФДТ применялись различные фотосенсибилизаторы, начиная с 1998 года преимущественно фотодитазин в дозах 0,7–1,0 мг/кг в зависимости от первичного или рецидивного характера опухоли, формы, размера и глубины инфильтрации. В качестве источников света применяли лазеры разных типов, последние 15 лет – диодные лазеры. Лечение всем больным, даже с тяжелой сопутствующей патологией, проводили в амбулаторных условиях.

Результаты. В результате лечения терапевтический эффект отмечен у всех больных. Полная резорбция опухолей достигнута у 96,2% больных первичном раком и у 73% больных при рецидивах после традиционных методов лечения. Для достижения полного эффекта при остаточных опухолях повторяли курсы ФДТ. В результате применения ФДТ достигнуты отличные и хорошие косметические результаты с малозаметными рубцами. Не наблюдали развития грубых рубцов, кровотечения, инфекционных осложнений. Частота развития рецидивов в сроки наблюдения до 7 лет составила 5% для первичных опухолей и около 10% для рецидивных.

Выводы. ФДТ является малоинвазивным, щадящим, высоко эффективным и безопасным методом

лечения рака кожи критических анатомических локализаций, когда применение традиционных методов лечения противопоказано или оказалось не эффективным, т.е. при остаточных опухолях и рецидивах рака после других методов лечения. ФДТ легко переносится больными и может применяться амбулаторно у больных с тяжелой сопутствующей патологией, затрудняющей применение традиционных лечебных методик. Косметические и функциональные результаты ФДТ превосходят результаты традиционных методов лечения рака кожи.

ФЛУОРЕСЦЕНТНОЕ ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СМЫВОМ С МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МАКРОГЕМАТУРИЕЙ

Круглова И.А.¹, Уткин О.В.², Зиновьев С.В.³,
Денисенко А.Н.¹ Князев Д.И.²

¹ГБУЗ НО «Городская больница 35», Нижний Новгород, Россия

²ФБУН ННИИЭМ им. академика. И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

³ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Рак мочевого пузыря (РМП) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований. В структуре онкологической заболеваемости на долю РМП приходится 4,6% случаев. Основным, наиболее ранним, а у 30–35% больных единственным симптомом РМП является макрогематурия, внезапно возникающая на фоне «полного благополучия».

Цитологическое исследование осадка мочи и смывов с поверхности мочевого пузыря при диагностике неотложных состояний в урологической практике входит в перечень обязательных мероприятий, являясь нетравматичным и недорогим методом. Его специфичность составляет от 95 до 100%, а чувствительность достигает 75% в случае уротелиальных карцином высокой степени злокачественности (HGUC). Снижение данных показателей в случаях неинвазивного рака и уротелиальных карцином низкой степени злокачественности (LGUC) обусловлено морфологическими изменениями в клетках на светооптическом уровне. Являясь агрессивной средой, моча и промывные воды мочевого пузыря оказывают неблагоприятное воздействие на клетки, вызывая дистрофические изменения, что затрудняет дифференциальную диагностику между реактивными и злокачественными изменениями. Дополняя традиционное цитологическое исследование методом иммуноцитохимического окрашивания клеток (например, методом прямой иммунофлуоресценции) с моноклиональными антите-

лами к CK20, p16, p53 и Ki67, возможно повысить его чувствительность в отношении LGUC.

Цель исследования. Флуоресцентное иммуноцитохимическое исследование смывом с мочевого пузыря при дифференциальной диагностике новообразований у пациентов с макрогематурией

Методы исследования. Традиционным цитологическим методом исследовано 58 образцов смывов с мочевого пузыря, полученных при цистоскопии, и 5 образцов мочи от пациентов, поступивших с диагнозом «Макрогематурия». В качестве контроля использовались образцы мочи, полученные от 30 пациентов с отсутствием патологии уринарного тракта. Все образцы биоматериала дополнительно исследовались с помощью метода флуоресцентной иммуноцитохимии (ФИЦХ) с моноклиональными антителами к CK20, p16, p53 и Ki67 мечеными флуорохромными красителями разной длины волны. Результаты цитологического исследования образцов биоматериала опытной группы сопоставлены с данными гистологии послеоперационного материала у 53 из 58 пациентов (91%), а результаты ФИЦХ с данными ИЦХ исследования у 46 пациентов из 58 (79,8%).

Результаты. По результатам традиционной цитологии получены следующие данные: LGUC зарегистрирован в 15,5% случаев, HGUC в 10,3%, единичные атипичные клетки обнаружены в 1,7%, а подозрение на уротелиальную карциному высказано в 15,5% случаях. В 3,4% случаях клеточные изменения соответствовали метастатическому поражению мочевого пузыря. В 53,4% исследуемого биоматериала опытной группы атипичные опухолевые клетки обнаружены не были. В контрольной группе из 30 образцов в 10% случаях найденные изменения соответствовали циститу.

Рассчитанные показатели эффективности составили: чувствительность – 73,9%, специфичность – 93%, точность – 87%.

После проведения ФИЦХ в опытной группе полученные результаты распределились следующим образом: LGUC – 24,1%, HGUC – 10,3%, негативные в отношении HGUC (N-HGUC) – 60,3%, единичные атипичные клетки обнаружены в 1,7%, а в 3,4% исследуемых образцов с метастатическим поражением подтвердилась аденогенная природа новообразования.

Эффективность выявления РМП при совместном использовании цитологического и ФИЦХ исследования составила: чувствительность – 97,8%, специфичность – 97%, точность – 98,9%.

Сопоставление полученных результатов с данными традиционного ИЦХ исследования расхождений не выявило.

В 3,8% цитологическое заключение о раке не подтвердилось при гистологическом исследовании. Причиной стало наличие выраженных реактивных изменений из-за постановки постоянного уретрального катетера.

Выводы. чувствительность цитологического метода исследования мочи и смывов с мочевого пузыря без дополнительных исследований характеризуется низкой чувствительностью при диагностике РМП. Применение дополнительных методов исследования на примере ФИЦХ повышает чувствительность метода более чем на 20%.

При совместном использовании цитологического и иммуноцитохимического методов в диагностике патологии мочевыводящих путей выявляемость рака мочевого пузыря составила 37,9% у пациентов с диагнозом «Макрогематурия», что сопоставимо с данными литературы.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА

Решетов И. В.^{1,2}, **Коренев С. В.**³, **Фатьянова А. С.**^{1,2},
Бабаева Ю. В.¹, **Романко Ю. С.**^{1,2}

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
Минздрава России, Москва, Россия

²Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ
ФМБА России, Москва, Россия

³ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта», Калининград, Россия

На сегодняшний день хирургия, лучевая терапия, химиотерапия и иммунотерапия являются основными методами лечения рака. Однако до сих пор существуют нерешенные проблемы, которые ограничивают эффективность лечения рака с помощью этих методов лечения и снижают качество жизни пациентов. Это прежде всего касается развития токсических побочных эффектов при проведении химиотерапии, неудовлетворительной переносимости химиотерапевтических препаратов, развития лучевых повреждений, вызванных радиотерапией, и недостаточной эффективности иммунотерапии.

В большой мере решить эти проблемы может фотодинамическая терапия (ФДТ), представляющая собой неинвазивный метод лечения опухоли. Прямая токсичность для опухолевых клеток, повреждение кровеносных сосудов новообразования и противоопухолевые иммунологические эффекты – основные механизмы ФДТ.

Высокая результативность лечения рака может быть достигнута путем сочетания ФДТ с другими традиционными методами лечения. Проведение ФДТ в комбинации с химиотерапией позволяет снизить дозу химиотерапевтических препаратов, преодолеть лекарственную устойчивость опухолевых клеток, увеличить выживаемость больных и значительно улучшить качество жизни пациентов. ФДТ в сочетании с лучевой терапией может значительно повысить чувствительность опухоли к лучевой терапии и улучшить качество жизни больных. С помощью противоопухолевых иммунных агентов ФДТ может достигать высокой результативности при лечении локальных опухолей, подавляя их резистентность, предотвращая

развитие рецидивов и метастазов опухоли.

Несмотря на наблюдаемый высокий противоопухолевый эффект при комбинации ФДТ и других методов лечения, сохраняются проблемы, самой серьезной из которых является то, что экспериментальные и клинические исследования по изучению комбинированного лечения с использованием ФДТ довольно редки и не могут предоставить надежных доказательств для клинического применения.

Необходимы дополнительные исследования, чтобы восполнить недостаток достоверных исследований в этой области.

Комбинированное лечение с использованием ФДТ и лучевой терапии, химиотерапии, иммунных агентов откроет новые возможности для лечения опухолей.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОДЕРМАТОЛОГИИ

Подберезина Ю. Л., **Зеленина И. А.**, **Иванченко Л. П.**, **Лимарева С. В.**

ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента, Москва, Россия

Злокачественные опухоли кожи в структуре онкологической заболеваемости (ЗНК) занимают 2-е место. На базальноклеточный рак (БКРК) приходится 75% до 90%, частой локализацией которого, являются открытые участки кожного покрова, особенно лицо и шея. Использование традиционных методов радикального хирургического и лучевого лечения ограничено из-за видимых косметических дефектов, ряда осложнений, сопутствующей соматической патологии.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) успешно используется при лечении ЗНК различной локализации, гистологической структуры, как самостоятельный метод и в сочетании с традиционными видами лечения, обладает высокой эффективностью, минимальным количеством побочных эффектов и осложнений.

Положительный эффект ФДТ варьирует в пределах 70–100%, зависит от стадии, локализации опухолевого процесса, дозы ФС, параметров лазерного облучения. Полный регресс опухоли регистрируется у 75–80% больных, длительность безрецидивного периода колеблется от 6 мес до 5 лет.

Цель исследования. Оценить эффективность ФДТ с ФС Фотолон у больных с БКРК «неудобных» локализаций или после неоднократного предшествующего традиционного метода лечения.

Материалы и методы. ФДТ проведена 12 пациентам в возрасте 38–68 лет, основную часть группы составляли женщины. 42% пациентов проходили лечение БКРК после применения стандартных методов лечения, 50% больным проведено первичное лечение. 1 пациентке (8%) с ПМС БКРК туловища (13 очагов), выполнена ФДТ в комбинации с хирургическим лечением. Системно применялся ФС Фотолон,

одновременно проводилось ВЛОК. Сеансы лазерного облучения проводили на медицинских лазерных установках с длиной волны 662 нм. Выходная мощность составляла 1 Вт., плотность энергии 150–200 Дж/см². Больные наблюдались в стационаре в течении 2–3 сут, соблюдая непродолжительный световой режим в светозащищенных палатах, с ношением солнцезащитных очков и светонепроницаемой одежды.

Результаты. Все пролеченные больные в зоне ФД воздействия ощущали умеренные боли различной интенсивности. В очагах воздействия лазерного облучения отмечалась гиперемия, незначительный отек окружающих тканей, которые сохранялись в течение нескольких суток после сеанса ФДТ. Через 3–5 сут на месте новообразования формировался геморрагический струп, который самостоятельно отторгался на 40–60-ые сут с исчезновением опухолевого поражения, в последующем формировался мягкий рубец бледно-розового цвета, не спаянный с окружающими тканями. В большинстве случаев (80%) после ФДТ возникал «эффект полной регенерации тканей». Выраженность фотохимических реакций зависела от плотности подведенной световой энергии, размера опухоли и глубины её инвазии. При ФДТ не отмечено изменений в общеклинических анализах крови, мочи.

Выводы. ФДТ является малоинвазивным, органосохраняющим методом лечения БКРК. Преимущества метода заключается в селективном разрушении опухолевой ткани, без повреждения окружающих структур, заживлению по типу естественных репаративных процессов. При необходимости возможно повторять лечение многократно. Метод с успехом применяется при «неудобных» локализациях опухолей кожи (параорбитальная область, область носа и носогубных складок, кожа заушной области, кожа ушных раковин и наружного слухового прохода), рецидивных и остаточных опухолях, при множественном опухолевом поражении, распространенных опухолях, не подлежащих хирургическому лечению и лучевой терапии, резистентных к ранее проводимым видам терапии. Возможен как метод выбора у соматически отягощенных пациентов. ФДТ может с успехом применяться в онкологической практике у отобранных категорий больных БКРК.

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ ЭКСПОЗИЦИИ ГЕЛЯ-ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА НА ОСНОВЕ ХЛОРИНА Е6 НА ПОВЕРХНОСТИ КОЖИ

Дубенский В. В. Александрова О. А., Муравьева Е. С.

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России кафедра дерматовенерологии с курсом косметологии, Тверь, Россия

Цель исследования. Определение оптимальной экспозиции геля фотосенсибилизатора на основе

хлорина е6 – «Фотодитазина» на поверхности кожи, для применения фотодинамической терапии в косметологии и дерматологии.

Материалы и методы. Для фотодинамической терапии (ФДТ) применялся наружный гель-фотосенсибилизатор «Фотодитазин» (димеглюмин хлорин е6) (Рег. удост. № ФСР 2012/130043 от 23.02.2012). Хлорин е6 (Трисмеглюминовая соль) является мощным фотосенсибилизатором с полосой поглощения в красной области спектра с длиной волны равной 660 ± 2 нм, и 405 ± 2 нм. Источником света для активации фотодинамической реакции служил лазерный аппарат «Латус-Т» (Рег. № ФСР 2010/09207). Облучение проводили в диапазоне 660 ± 2 нм. с интенсивностью 50 Дж/см². Для мониторинга уровня содержания фотосенсибилизатора при проведении ФДТ и определения оптимального времени максимального накопления препарата проводили спектрально-флуоресцентную диагностику на установке «Спектрум-Кластер» (регистрационное удостоверение №ФСР 2011/10331 от 31.03.2011 г.). Исследования проводились у 80 здоровых добровольцев, при этом: 28 добровольцев имели II фототип кожи по Фицпатрику, 30-III и 22-IV фототип кожи.

Результаты. Результаты изучения флуоресценции геля фотосенсибилизатора «Фотодитазин» при разных фототипах кожи указывают на отсутствие корреляции интенсивности накопления фотосенсибилизатора и фототипа кожи. Наиболее высокие значения флуоресценции установлены при экспозиции препарата от 10 до 20 мин (II фототип – $1,67 \pm 0,2$ и $1,67 \pm 0,25$, соответственно; III фототип – $2,26 \pm 0,1$ и $2,21 \pm 0,92$, соответственно; IV фототип – $2,15 \pm 0,3$ и $2,0 \pm 0,4$, соответственно), с пиком концентрации на 15 минутах, для всех изучаемых фототипов кожи ($1,93 \pm 0,28$, $2,56 \pm 0,6$ и $2,6 \pm 0,26$, соответственно) (p 0,5).

Выводы. Установлено, что оптимальная экспозиция геля-фотосенсибилизатора на поверхности при всех фототипах кожи составляет 10–20 минут, с наибольшей флуоресценцией через 15 минут после аппликации, что позволяет использовать этот временной показатель при фотодинамической терапии в дерматологии и косметологии.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В КОРРЕКЦИИ ПОСТВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РУБЦОВ

Дубенский В. В. Александрова О. А., Муравьева Е. С.

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России кафедра дерматовенерологии с курсом косметологии, Тверь, Россия

Цель исследования. Оценить эффективность фотодинамической терапии (ФДТ) в коррекции рубцов при акне и локализованной склеродермии.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 49 больных с рубцовыми изменениями после акне (29 чел.) и при локализованной склеродермии (20 больных). В качестве геля-фотосенсибилизатора использовали «Фотодитазин» – препарат на основе хлорина E₆, (рег. № ФСР 2012/130043 от 23.02.2012). Фотодинамическую реакцию активировали инфракрасным облучением в диапазоне 660±2,0 нм. на лазерном аппарате «Латус –Т» (рег. № ФСР2010/09207). Методика проведения ФДТ: на очищенную и сухую кожу наносится тонким слоем гель-фотосенсибилизатор на 15 мин, после чего остаточная масса геля удаляется и поверхность рубца облучается инфракрасным лазером (мощность эксимерного воздействия – 180 Дж/см²). Процедура проводится 1 раз в неделю (базовый курс – 10 процедур).

Результаты. На поверхности рубцов поставке после двух процедур ФДТ исчезновение дисхромии отмечалось у 3-х человек; после 3-х сеансов – повышались тургор и эластичность кожи, уменьшалась ее сухость, выравнивался рельеф, восстанавливался равномерный телесный цвет у 11 пациентов. После курса лечения у всех пациентов отмечалось сглаживание поверхности рубцов, побледнение окраски, отсутствие стянутости и шелушения кожи. У больных склеродермией после лечения у 16 пациентов (80%) полностью разрешились эритема и пигментация в очагах, уменьшились размеры и атрофия кожи, уплотнение кожи в очагах значительно уменьшилось; у 4-х пациентов (20%) отмечалось уменьшение размеров рубцов и атрофии кожи, уплотнение сохранялось. Дополнительный курс (5 процедур) – у 18 больных (90%) привел к уменьшению пигментации и размеров очагов, значительному уменьшению атрофии и уплотнения кожи; у 2 больных (10%) наблюдалось сохранение пигментации, уменьшение атрофии и уплотнения кожи.

Выводы. Результаты исследования указывают на высокую клиническую эффективность ФДТ в коррекции рубцов при акне (у 100% больных) и склеродермии (у 90%).

КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛАЗЕРНОЙ АБЛЯЦИИ И ФДТ В ТЕРАПИИ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ

Раджабова М. М.

ООО «МК-КЛИНИКА», Россия

Цель исследования. Оценка эффективности комбинированного применения фотодинамической терапии и фракционного аблятивного фототермолиза с целью коррекции возрастных изменений кожи.

Материалы и методы. На базе ООО «МК-Клиника» был разработан протокол комбинированного последовательного применения поверхностного аблятивного фототермолиза и фотодинамической терапии для коррекции возрастных изменений кожи. Последовательное приме-

нение лазерной абляции и фотодинамической терапии было проведено всего трем пациенткам. Двум пациенткам по поводу множественных себорейных кератом на фоне возрастных изменений кожи в области переднебоковых поверхностей шеи, одной пациентке по поводу выраженных возрастных изменений кожи также в области переднебоковых поверхностей шеи. Процедуры состояли из 2-х этапов. На первом этапе после аппликационной анестезии проводился лазерный кюретаж себорейных кератом и поверхностная абляция окружающей кератомы кожи шеи у 2-х пациенток, у одной пациентки поверхностная фотоабляция кожи в той же локализации. Использовался лазерный высокоэнергетический хирургический аппарат, генерирующий лазерное излучение с длиной волны 810 нм. Для кюретажа себорейных кератом применялся импульсный режим излучения мощностью 10 Вт, длительностью импульса 0,004 с и интервалом между импульсами в 0,01 с. Для поверхностной лазерной абляции применялся импульсно-периодический режим лазерного излучения мощностью 8 Вт, длительностью импульса 0,001 с, интервалом между импульсами в 0,01 с, количеством импульсов в пачке 10 и интервалом между пачками 0,1 с. На втором этапе проводилась ФДТ с использованием фотосенсибилизатора «Фотодитагель» с окклюзией, экспозиция составляла 20 мин. Далее после удаления остатков фотосенсибилизирующего препарата проводилось осветивание кожи в области переднебоковых поверхностей шеи LED-излучением 662 нм, плотность мощности составила 140–150 Дж/см². Двум пациенткам через 1–2 недели после процедуры была проведена одна процедура аутоплазмотерапии кожи в вышеуказанных областях шеи.

Результаты. У всех трех пациенток был получен удовлетворительный результат в виде повышения плотности и упругости кожи, а также сокращения площади кожи переднебоковых поверхностей шеи. Результат оценивался через 1,5–2 мес после проведенной процедуры.

Выводы. Последовательное комбинированное применение лазерной абляции и ФДТ в терапии возрастных изменений кожи показало высокую эффективность. Высокая результативность может быть связана с более глубоким проникновением фотосенсибилизатора после поверхностной абляции эпидермиса, повышением посредством ФДТ качества клеточного состава дермы, эпидермиса и межклеточного матрикса, а также дополнительным терапевтическим действием светового излучения, используемого при проведении ФДТ.

ПЕРСПЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФДТ В УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Славиогло К. Н.¹, Гришачева Т. Г.², Кунин В. Г.³

¹Северо-Западный Центр лазерной медицины, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования. В настоящее время фотодинамическая терапия ФДТ эффективно применяют для терапии таких урологических заболеваний, как рак мочевого пузыря. Данных о лечении вирусассоциированных заболеваний полового члена очень немного, что связано с недооценкой возможностей ФДТ в урологической практике. Целью данной работы является представить клинические наблюдения применения ФДТ у больных с лейкоплакией полового члена, эритроплазией Кейра и стриктурой уретры.

Материалы и методы. Пациент 1–36 лет, лейкоплакия полового члена, подтверждена цитологическим исследованием. ВПЧ 16, 31, 33, 56 типов. ФДТ проведено в декабре 2018 г. Фотосенсибилизатор (ФС): Фоторан е6 (Ранфарма, Россия), в дозе 1 мг/кг в/в вводили за 3 ч до начала облучения. Протокол фотоактивации ФС: полипозиционная методика с учетом анатомических особенностей полового члена с помощью светодиодного источника излучения (диаметр поля – 3 см; плотность мощности – 250 мВт/см²; доза – 150 Дж/см²; время на одно поле – 10 мин).

Пациент 2–69 лет, эритропалзия Кейра, подтверждена гистологически. ВПЧ 16 и 18 типа. ФДТ проведено в марте 2019 г. ФС: Фоторан е6 (Ранфарма, Россия), в дозе 1,2 мг/кг в/в вводили за 3 ч до начала облучения. Протокол фотоактивации ФС: полипозиционная методика с учетом анатомических особенностей полового члена с помощью светодиодного источника излучения (диаметр поля – 3 см; плотность мощности – 250 мВт/см²; доза – 220 Дж/см²; время на одно поле – 15 мин).

Пациент 3–47 лет, стриктура уретры. ФДТ проведено в декабре 2018 г. Фотосенсибилизатор (ФС): Фоторан е6 (Ранфарма, Россия), в дозе 1 мг/кг в/в вводили за 3 ч до начала облучения. Протокол фотоактивации ФС: первым этапом проводилось облучение уретры цилиндрическим диффузором 4 см; доза – 150 Дж/см². Вторым этапом проводилось облучение головки полового члена с помощью лазерного аппарата Лахта Милон 662 нм: диаметр поля – 2 см; плотность мощности – 250 мВт/см²; доза – 150 Дж/см²; время на одно поле – 10 мин.

Оценку эффективности ФДТ проводили через 3; 6; 24 мес после ФДТ.

Результаты. Выздоровление всех пациентов подтверждено цитологическими исследованиями в течение от 1 до 1,5 лет. У всех пациентов произошла эрадикация ВПЧ, которая подтверждена ПЦР исследованием.

Вывод. Фотодинамическая терапия является эффективным органосохраняющим методом лечения больных с патологиями полового члена, позволяющим достигать полного клинического эффекта и эрадикации ВПЧ.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОПУХОЛЕВОЙ И ПРОТИВОВИРУСНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ГРУППАХ С ЛЕГКОЙ И ТЯЖЕЛОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Афанасьев М. С.¹, Гришачева Т. Г.², Душкин А. Д.³, Пылев А. Л.⁴

¹ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет

имени И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия

²ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ГБУЗ Московского клинического научного центра им. А. С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

⁴ООО «Центр инновационных медицинских технологий» (Европейская Клиника), Москва, Россия

Фотодинамическая терапия (ФДТ) при лечении патологии шейки матки уже давно зарекомендовала себя по ряду причин. Во-первых, метод направлен на сохранение анатомо-функциональной целостности органа, что важно для сохранения детородной функции. Во-вторых, это единственный способ эрадикации ВПЧ, что снижает частоту рецидивирования этого заболевания по сравнению с хирургической тактикой лечения.

Цель исследования. Было ретроспективно оценить противоопухолевую и противовирусную эффективность проведения ФДТ у пациенток в группах с легкой и тяжелой дисплазией шейки матки.

Материалы и методы. В период с 2015 по август 2020 год проведено лечение методом ФДТ, как самостоятельным методом лечения, у более чем 1000 пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки. Статистический анализ был проведен у 471 пациенток в возрасте от 19 до 73 года, средний возраст – 34,38,1 года. С острой ВПЧ инфекцией – 25 пациентки (5,3%); 11 пациенток с ASC (2,3%); у 66 пациенток диагностирован CIN1 – LSIL (14%); 369 пациенток с HSIL (78,3%). У 362 пациенток диагностированы ВПЧ от одного до шести типов: 16 тип (75,14%); 31 тип (20,44%); 33 и 52 типы (19,33% и 17,68%); 18 тип (15,47%); 58 тип (16,57%); 35 тип (13,26%); каждый из типов 32, 39, 44, 45, 51, 56, 57, 59, 73, 82 зафиксирован в менее 10% случаев. У 109 пациенток не был зарегистрирован ВПЧ при обследовании существующими тест системами. Обращает на себя внимание тот факт, что из исследуемой выборки обратились с рецидивом после

деструктивных и хирургических методов лечения – 196 (41,6%) пациенток.

ФДТ проводилась с препаратами хлоринового ряда: Фоторан еб (Ранфарма, Россия), Фотолон (Медфармхим, Республика Беларусь), Радахлорин (Рада-Фарма, Россия) в дозе от 1,0–1,5 мг/кг в/в вводили за 3 ч до начала облучения; Фотодитазин (Вета-Гранд, Россия) в дозе 1–1,2 мг/кг в/в вводили за 2 ч до начала облучения. Протокол облучения для лазерного аппарата Лахта Милон (662 нм): 1 этап – обработка цервикального канала с помощью цилиндрического диффузора длиной 4 см (300–400 Дж/см²); 2 этап – обработка шейки матки с использованием микролинзы полипозиционной методикой облучения (250–300 Дж/см² в каждом поле). Оценку противоопухолевой и противовирусной эффективности ФДТ проводили через 1,5; 3; 6; 24 мес после ФДТ.

Результаты. В группе пациенток с острой ПВИ полное выздоровление после однократной ФДТ достигнуто у 24 (96%) пациенток. 1 пациентка (4%) отказалась проходить повторно ФДТ. В группе пациенток с CIN1/LSIL полное выздоровление после одной ФДТ достигнуто у 55 (83,33%) пациенток. 4 пациенткам (6,06%) проводили повторно ФДТ и было достигнуто полное восстановление. 7 пациенток (10,6%) отказались от повторного проведения ФДТ. В группе с CIN2/HSIL полная регрессия после первой ФДТ отмечена у 105 (95,45%) пациенток. 1 пациентке (0,91%) повторяли ФДТ и было достигнуто полное выздоровление. 4 пациентки (3,63%) отказались от последующей ФДТ. В группе с CIN3-CIS/HSIL полная регрессия после первого ФДТ отмечена у 234 (90,35%) пациенток. 11 пациентам (4,25%) было проведено повторно ФДТ с полным регрессом заболевания. 1 пациентке (0,39%) было проведено 2 ФДТ и было достигнуто полное выздоровление. 13 пациенток (5,02%) отказались от последующего ФДТ. Полная эрадикация HPV после однократной ФДТ наблюдалась у 393 (83,4%).

Вывод. Противоопухолевая и противовирусная эффективность ФДТ достигнута во всех группах, однако в группе пациенток с тяжелой дисплазией шейки матки процент выздоровления после однократной ФДТ выше, чем в группе с легкой дисплазией.

ЛЕЧЕНИЕ МЕТОДОМ ФДТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Мальцева Т. Е.

Центра Эффективной Медицины, Ставрополь, Россия

Ведущими локализациями в общей структуре онкологической заболеваемости Ставропольского края (2019 г) являются:

- Кожа 17,71% (с меланомой – 19,45%)
- Молочная железа – 11,5%
- Трахеи, бронхи, легкое – 8,81%
- Предстательная железа – 6,84%

- Желудок – 4,68%
- Прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус – 4,57%.

В нашем Центре проводится амбулаторная ФДТ злокачественных новообразований наружной локализации. Преимущественной нозологической формой был базально-клеточный рак кожи, локализация: лицевая часть черепа. Ретроспективно изучались амбулаторные карты 52 пациентов, получивших лечение в нашем Центре. Средний возраст пациентов составил 60 лет. Всем пациентам был проведен 1 курс ФДТ. Полный регресс опухоли был выявлен у 59 человек 2 пациентам ФДТ была проведена с паллиативной целью.

У 1 пациента возник продолженный рост опухоли через 4 мес. Следует отметить, что размер изначальной опухоли составил 8 см форма была эрозивно-язвенная. После гистологической верификации была проведена лучевая терапия. Период последующего наблюдения составил 7 мес.

В работе используется лазерный аппарат Латус с длиной волны 662 нм. В качестве фотосенсибилизатора препараты хлоринового ряда Еб – фотолон и фоторан. Доза энергии в зависимости от локализации процесса и гистологической (цитологической) формы опухоли составила от 100 ДЖ-200 Дж. За весь период работы не наблюдалась ни одной побочной реакции на фоне применения фотосенсибилизатора. Средняя доза ФС 1.0 – 1.8 мг/кг

У 1 пациентки имелись грубые рубцы в зоне заживления, приведшие к изменению формы глаза (зрение не пострадало). Опухоль была 2 см с экзофитным ростом эрозивно-язвенной формы локализованная в области угла глаза

В зависимости от локализации процесса, а это как правило угол глаза, кончик носа, красная кайма губ предполагаемо, выраженный болевой синдром применялась премедикация атараксом 25 мг перорально за 4 ч до процедуры. При локализации в зоне слизистой и красной каймы губ местно наносился спрей лидокаина за 2 мин до процедуры, либо спреем наносилась охлажденная вода. При больших экзофитных опухолях на коже тела местно применялась мазь с анестетиком аппликация наносилась за 20 минут до процедуры.

Таким образом, фотодинамическая терапия надежно и прочно заняла свою нишу в лечении злокачественных заболеваний наружной локализации как самостоятельный метод или в комбинированном лечении в виду высокой эффективности, малозатратности и альтернативы для пациентов с неудобными локализациями, выраженной сопутствующей патологией и преклонного возраста.