

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОАКТИВИРОВАННЫХ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ ПРОИЗВОДНЫХ ХЛОРИНА Е6 ДЛЯ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ю.В. Алексеев¹, С.В. Ширяев¹, Ф.М. Шветский¹, И.В. Шевченко², С.В. Дудникова²

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

² ГБУЗ города Москвы «Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

PROSPECTS FOR THE USE OF PHOTOACTIVATED PHOTOSENSITIZERS DERIVED FROM CHLORIN E6 IN ANTIMICROBIAL THERAPY IN CLINICAL PRACTICE

Yu.V. Alekseev, S.V. Shiryaev, F.M. Shvetsky, I.V. Shevchenko, S.V. Dudnikova (Moscow, Russia)

Актуальность. Антимикробная фотодинамическая терапия (АФДТ) в настоящее время активно применяется при целом ряде инфекционных заболеваний, что обусловлено отсутствием устойчивости к ней патогенных микроорганизмов и некоторых вирусов, нежелательных побочных эффектов и наличием возможности сочетания с другими методами лечения. Однако недостатками ее применения в ряде случаев является невозможность доставки светового излучения к некоторым тканям, в которых имеют место развитие инфекционного процесса и ограниченная поверхность при проведении процедур. Следует отметить, что в ряде научных работ отечественных авторов показано, что в процессе фотодинамической терапии (ФДТ) принимает участие не только генерируемый фотосенсибилизатором (ФС) синглетный кислород, но и образующиеся при этом продукты фотолиза ФС, в основном перекиси ФС, которые обладают антимикробным и иммуномодулирующим эффектами и сохраняют тропность к пролиферирующим клеткам, в том числе и микробным. Чувствительными к ним оказались как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии, хотя и в разной степени. Их эффективность зависит от химической формулы ФС, концентрации ФС и способа добавления в выращиваемые культуры. Подобные эксперименты проводились *in vitro* и на экспериментальных животных. В последнее время появились публикации об эффективности применения фотоактивированных ФС в клинической практике (при лечении внутрибольничных пневмоний, где они применялись в виде ингаляций с хорошим эффектом). Поэтому исследования чувствительности различных патогенных микроорганизмов в зависимости от вида ФС, их концентрации, способов фотоактивации являются актуальными.

Цель исследования. Разработка оптимальных способов применения фотоактивированных производных хлорина е6 в клинической практике на основе определения чувствительности к ним различных патогенных микроорганизмов.

Материалы и методы. Установка для облучения ФС, изготовленная по нашему техническому заданию ООО «Новые хирургические технологии», состоит из блока питания и кольцевидных диодов, в которых устанавливается нужный ограничительный ток; номинальные токи соответствуют плотности мощности 420–480 мВт/см² при включении кольца светодиодов; в устройстве используются 12 светодиодов с длиной волны $\approx$ 405 нм номинальной мощностью 450 мВт. В кольцо из светодиодов помещаются стеклянные пробирки с фотосенсибилизатором. ФС «Радахлорин» производства ООО «РАДА-ФАРМА», г. Москва, регистрационный номер ЛС-001868 во флаконах по 10 мл 0,35%. Питательные среды на основе агара Мюллера-Хинтона в чашках Петри. Бактериальные культуры, высеванные от 27 госпитальных больных с различными инфекционными заболеваниями. ФС «Радахлорин» в количестве 4,0 мл в 3 пробирках облучали в течение 15 мин. как в неразведенном виде, так и в разведенном в физиологическом растворе 1: 10 и 1: 20. Затем ФС наносили в количестве 10 и 50 мкл на высевные колонии бактерий в чашках Петри непосредственно после облучения и через 24 часа. Контролем являлся необлученный фотосенсибилизатор. Культуры инкубировались в термостате при 37 °С. Всего исследовано 20 видов микроорганизмов. Эксперимент проводился неоднократно, в том числе для одних и тех же возбудителей, высеванных от больных с различными инфекционными заболеваниями.

Результаты. При добавлении облученного ФС непосредственно после облучения чувствительными к фотоактивированному ФС в данных разведениях и количествах оказались грамположительные микроорганизмы, где наблюдался бактерицидный эффект: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* и грибы: *Candida* spp, *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida non albicans*. К некоторым штаммам, а именно *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis* ФС добавлялся

через 24 часа после облучения для выяснения времени сохранения его активности, где чувствительность сохранялась. Резистентными оказались грамотрицательные микроорганизмы: *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Escherichia coli* ESBL, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* CRS, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa* CRS, *Acinetobacter lwoffii* и один грамположительный – *Streptococcus agalactiae*. Эффективность бактерицидного действия в обоих случаях зависела от концентрации и количества препарата. Однако в экспериментах, проведенных через 24 часа, эта зависимость была наиболее выраженной, что говорит о некотором снижении активности продуктов фотолиза ФС с течением времени. В контроле исследуемые штаммы оставались резистентными, за исключением некоторых случаев, когда те же штаммы, но высеянные от других пациентов, сохраняли свою чувствительность к необлученному ФС. Это не позволяет исключить темновой эффект фотосенсибилизатора.

Ключевые слова: фотоактивированные порфирины, продукты фотолиза порфиринов, Радахлорин, антимикробная терапия

Контакты: Алексеев Юрий Витальевич, ural377@mail.ru, тел.: +7 (916) 804-11-54

Выводы. 1. Продукты фотолиза «Радахлорина» даже в минимальных количествах обладают антимикробной и антимикотической активностью. 2. Эффективность зависит от количества и концентрации фотоактивированного фотосенсибилизатора, и по-видимому, от его химической структуры. 3. Фотоактивированный ФС может сохранять свою активность по меньшей мере до 24 часов, но она постепенно уменьшается. 4. Основываясь на клинических данных, предполагаем, что антимикробное действие облученного «Радахлорина» может распространяться и на грамотрицательные микроорганизмы при увеличении количества и концентрации данного ФС. 5. Применение фотоактивированных ФС возможно в виде ингаляций, аппликаций и введения в различные полости организма. 6. Необходимо дальнейшее проведение исследований в этом направлении с целью отработки наиболее оптимальных способов фотоактивации и применения ФС при различных инфекционных заболеваниях.

ОПТИМИЗАЦИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РАН МЯГКИХ ТКАНЕЙ, СФОРМИРОВАВШИХСЯ ПОСЛЕ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ И МИННО-ВЗРЫВНЫХ РАНЕНИЙ

А.В. Баранов¹, А.И. Гусейнов², Р.Ю. Маер³, Г.И. Исмаилов¹, Д.И. Барков², Н.Н. Ярцев¹

¹ ФГБУ «Научно-практический центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина» ФМБА России, Москва, Россия

² ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №2 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

³ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ, Москва, Россия

OPTIMIZATION OF PHOTODYNAMIC THERAPY FOR SOFT TISSUE WOUNDS RESULTING FROM GUNSHOT AND BLAST INJURIES

A.V. Baranov, A.I. Guseynov, R.Yu. Mayer, G.I. Ismailov, D.I. Barkov, N.N. Yartsev (Moscow, Russia)

Введение. Лечение ран, сформировавшихся после огнестрельных и минно-взрывных ранений в течение 4 столетий, остается сложной и важной медико-социальной проблемой.

Основным методом лечения подобных ран является хирургическое вмешательство, включающее первичное, повторное и вторичное хирургическое лечение. Кроме того, для облегчения каждого этапа раневого процесса могут применяться физические, химические и биологические методы воздействия. Важной частью лечения огнестрельных ран является антимикробная терапия. В связи с высоким риском микробного заражения таких ран антибиотики и противогрибковые препараты назначаются уже на ранних стадиях боевых действий, чтобы свести к минимуму риск пиогенных осложнений. К сожалению,

этот риск сохраняется даже при длительном лечении антибиотиками, учитывая, что многие микроорганизмы устойчивы к антибиотикам. Следует учитывать, что нерациональное назначение антибиотиков может привести к контаминации нозокомиальной инфекции и последующей высокой антибиотикорезистентностью. В последние годы в связи с ростом устойчивости микроорганизмов к антибиотикам были разработаны альтернативные стратегии, направленные на тщательную очистку раны (дебридмент) и использование местных антисептических и антибактериальных средств, которые позволяют заменить системную антибиотикотерапию даже при сложном течении раневого процесса, однако разработанные методы не всегда помогают сократить продолжительность и сроки лечения.