

СОСТОЯНИЕ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2016–2017 гг.

А.В. Баранов, Г.И. Цыганова, Л.Я. Пименова, Л.Н. Картусова
ФГБУ «ГНЦ ЛМ им. О.К. Скобелкина ФМБА России», Москва, Россия

Резюме

Обзор составлен на основе анализа результатов НИОКР по проблемам фотодинамической терапии (ФДТ), выполненных в научных учреждениях и организациях Российской Федерации в 2016–2017 гг., зарегистрированных в Единой государственной информационной системе учета научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ гражданского назначения. В России широко проводятся фундаментальные исследования по изучению механизмов ФДТ, созданию новых фотосенсибилизаторов (ФС), в том числе ФС третьего поколения для диагностики и терапии рака; разрабатываются новые технологии ФДТ злокачественных опухолей и гнойной инфекции.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизаторы, тераностические комплексы, онкология, гнойные раны, флуоресцентная диагностика.

Контакты: Цыганова Галина Ивановна, e-mail: ziganova@yandex.ru

Для цитирования: Баранов А.В., Цыганова Г.И., Пименова Л.Я., Картусова Л.Н. Состояние научных исследований в области фотодинамической терапии в Российской Федерации в 2016–2017 гг. // Лазерная медицина. – 2018. – Т. 22. – № 3. – С. 44–49

STATE-OF-ART OF RESEARCHES ON PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE RUSSIAN FEDERATION IN 2016–2017

Baranov A.V., Ziganova G.I., Pimenova L.Ya., Kartusova L.N.
Skobelkin State Scientific Center of Laser Medicine (SSC LM), Moscow, Russia

Abstract

The review analyzes R & D findings on the problems of photodynamic therapy (PDT) which were obtained in research institutions and other cooperating organizations in the Russian Federation in 2016–2017 and which were registered in the Unified State Information System for Research, Development and Technological Works of Civil Purposes. In the Russian Federation, scientists actively work to perform fundamental researches on PDT mechanisms of action: there are works on new photosensitizers including those of the third-generation for cancer diagnostics and treatment as well as there are works on new PDT technologies for treating both oncologic diseases and purulent infection.

Keywords: photodynamic therapy, photosensitizers, theranostic complexes, oncology, purulent wounds, fluorescent diagnostics.

Contacts: Galina Ziganova, e-mail: ziganova@yandex.ru

For citation: Baranov A.V., Ziganova G.I., Pimenova L.Ya., Kartusova L.N. State-of-art of researches on photodynamic therapy in the Russian Federation in 2016–2017. *J. Laser Medicine*. 2018; 22 (3): 44–49 (in Russian)

Введение

Наша страна в Европе является пионером в области разработки нового направления в медицине – фотодинамической терапии (ФДТ). В 80-х годах прошлого столетия по инициативе члена-корреспондента РАМН, проф. О.К. Скобелкина были проведены экспериментальные исследования первых отечественных фотосенсибилизаторов для определения общетоксического и специфического действия, была изучена селективность их накопления в опухоли. Изучена темновая и световая токсичность, определены терапевтические дозы ФС, их фармакокинетика при различных путях введения, изучены морфологические критерии эффективности ФДТ с различными ФС, которые позволили начать применение ФДТ в клинической практике. ГНЦ ЛМ им. О.К. Скобелкина ФМБА России одним из первых в мире начал применять этот метод для лечения рака наружных и висцеральных локализаций. Впоследствии это научное направление получило широкое развитие.

Проведен анализ результатов НИОКР по проблемам ФДТ, выполненных в научных учреждениях и организациях Российской Федерации в 2016–2017 гг., зарегистрированных в Единой государственной информационной системе учета научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ гражданского назначения (<http://www.rosrid.ru/about>).

Изучение механизмов ФДТ

Изучены механизмы биологической фотоактивации кислорода: образование синглетных молекул кислорода и их роль в деструктивных процессах в клетках. Изучена фотоактивация кислорода группой синтетических и природных пигментов. Показано, что некоторые из них перспективны для применения в фотодинамической терапии опухолей и при фотодинамической очистке воды от микробных загрязнений (**ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»**).

Экспериментально *in vitro* исследованы особенности замедленной флуоресценции (ЗФ) и фосфоресценции (ФФ) эритрозина в тканях здоровых мышей линии BYRB и в тканях особей той же линии, больных раком молочной железы. Установлена определяющая роль диффузионно-подвижного молекулярного кислорода в процессах дезактивации триплет-возбужденных долгоживущих состояний молекул красителя в клетках. Обнаружен не описанный ранее эффект подавления ЗФ в процессе импульсно-периодического возбуждения люминесценции образца лазерными импульсами (световое тушение ЗФ, СТЗФ), использование которого позволит существенно упростить определение «дозы» излучения при фотодинамической терапии непосредственно во время сеанса лечения. Обнаружена статистически достоверная разница в характере ЗФ и в степени СТЗФ флуорофоров

в здоровых тканях и в тканях молочной железы мышей с раком (**ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет»**).

Для анализа роли пероксида водорода в ходе развития фотодинамической реакции применен подход, основанный на использовании стабильно трансфицированных клеточных линий, экспрессирующих флюоресцентный белок НуРег, чувствительный к концентрации пероксида водорода. В качестве ФС выбран препарат хлоринового ряда фотодитазин и препарат фталоцианинового ряда фотосенс, различающиеся по внутриклеточной локализации. Показано, что фотосенс преимущественно локализуется в лизосомах, эндосомах и аппарате Гольджи, тогда как для фотодитазина характерна локализация в околядерной области клетки во внутриклеточных мембранных структурах. Различная локализация этих красителей позволит в ходе дальнейших исследований провести сравнение ответа клеток в случае, когда первичной мишенью фотодинамического воздействия являются разные компоненты клетки (**ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский ГУ им. Н.И. Лобачевского»**).

Изучены закономерности воздействия ФДТ на злокачественные клетки на молекулярно-биохимическом уровне. Установлено, что в ходе ФДТ при световом воздействии длиной волны 800 нм может происходить как термическое повреждение тканей, так и фотоиндуцированное противоопухолевое действие за счет образования активных форм кислорода (**ФГУ «ФИЦ Биотехнологии РАН»**).

Создание новых фотосенсибилизаторов (ФС)

В последнее время активно ведется разработка новых фотосенсибилизаторов и модификация фотосенсибилизаторов, используемых в клинической практике, направленная на повышение селективности и фототоксической активности, а также на снижение токсических воздействий новых фотосенсибилизаторов на организм.

Получен наноструктурированный фотосенсибилизатор, активируемый источником ионизирующего излучения, применяемого в повседневной медицинской практике. Использование селенида цинка и $Y_2O_3 + Sa$ в составе гибридного наноструктурированного препарата для ФДТ делает возможным его применение в процессе лучевой терапии, когда цитотоксический эффект реализуется не только за счет деградации клеточных мембран при радиационном воздействии, но и при воздействии синглетного кислорода, образующегося в процессе радиоиндуцированного фотодинамического эффекта (**ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»**).

Результаты изучения острой токсичности фармацевтической субстанции лекарственного средства на основе порфиринового ФС копропорфирина и его готовой лекарственной формы в виде мази 5% (ГЛФ) в эксперименте по токсикометрии, полученные при внутривенном введении ФС и при кожной аппликации ГЛФ, позволяют отнести исследуемый препарат к IV классу малотоксичных и малоопасных соединений. Установлено, что мазевая форма копропорфирина проявляет специфическую активность относительно сосудистого

эндотелия и может быть использована для проведения фотодинамической терапии (**ООО «НПФ «ЭЛЕСТ»**).

Установлено, что катионный инфракрасный фотосенсибилизатор на основе бактериохлорофилла А не вызывает повышенной чувствительности и не обладает сенсибилизирующими свойствами, характеризуется хорошей переносимостью и специфической активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также не обладает мутагенным действием и может быть рекомендован для проведения антибактериальной терапии в отношении заболеваний, устойчивых к действию антибиотиков, и заболеваний, связанных с образованием микроорганизмами биопленок (**ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр»**).

Проведены доклинические исследования разработанной субстанции на основе металлокомплекса фталоцианина (ФЦ) и лиофилизированной липосомальной лекарственной формы (ГЛФ), предназначенной для ФДТ опухолей, в частности, для лечения рака слизистых оболочек и кожи. При исследовании мутагенных свойств показано, что в терапевтической дозе ГЛФ не вызывает увеличения числа хромосомных аномалий у мышей. При изучении механизмов гибели опухолевых клеток установлено, что гибель происходит путем некроза. Препарат не обладает иммунотоксичностью (**ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»**).

Проведены доклинические исследования разработанной субстанции «Бактериосенс» в качестве фотосенсибилизатора для ФДТ злокачественных новообразований, в частности рака предстательной железы. Показано, что при оптимальном терапевтическом режиме ФДТ (доза препарата 1,0–2,5 мг/кг, интервал после введения 0,5–2 часа и доза света 120–150 Дж/см²) «Бактериосенс» обладает высокой ФДТ-эффективностью (торможение роста опухоли 100%, константа излеченности 100%).

Проведены доклинические исследования острой токсичности, местнораздражающего действия, аллергенности и *in vitro* специфической фотодинамической активности фотосенсибилизатора («Холосенс»®), предназначенного для антимикробной фотодинамической терапии гнойных ран, вызванных антибиотикорезистентными штаммами бактерий. Показано, что ФС не оказывает темнового токсического действия на организм экспериментальных животных при его многократном применении в течение первого этапа исследования, не оказывает местнораздражающего действия. Показана эффективность ФС в системах *in vitro* в отношении антибиотикорезистентных штаммов бактерий, участвующих в патогенезе раневой инфекции. Изучен механизм действия ФС *in vitro*. Показан электростатический характер связывания его молекул с отрицательно заряженной поверхностью бактериальных клеток и доказана ведущая роль фотоокислительного повреждения плазматической мембраны клеток бактерий в механизме антимикробного действия в процессе фотодинамической терапии.

Разработаны методы синтеза 4,5-дицианофталево-й кислоты и ее функциональных производных из пиромеллитовой кислоты, методы получения 2,3,9,10,16,17,23,24-октакарбоксифталоцианина, его

металлических комплексов и их функциональных производных из синтезированных фталогенов. Некоторые из полученных фталоцианинов успешно испытаны в качестве контрастирующих агентов для магнитно-резонансной томографии, катализаторов реакции фотохимического окисления ароматических аминов, фотосенсибилизаторов для флуоресцентной диагностики злокачественных новообразований (**ФГУП ГНЦ «НИОПИК»**).

Разработаны подходы к получению новых фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии на основе производных хлорофилла. Получены новые хлорин-фуллереновые структуры, различающиеся положением фрагмента фуллерена в хлориновом макроцикле, и изучены их фотофизические свойства (**ФГБОУ ВО «Московский государственный университет тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова»**).

Синтезирован ряд неизвестных ранее конъюгатов азометиновых производных Pt(II) и Pd(II) комплексов копропорфиринов I и II, а также производных мезопорфирина IX с некоторыми ди- и трипептидами: Gly-Gly, Phe-Ala, Gly-Gly-Arg, Gly-Gly-Lys, Gly-Arg-Lys. Получены новые индивидуальные пептидные конъюгаты порфиринов, модифицированные по мезо-положению макроцикла и по фрагменту пропионовой кислоты. Пептидные конъюгаты являются перспективными соединениями для разработки на их основе фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии (**ФГБНУ «ИБМХ им. В.Н. Ореховича»**).

На основе полученных азидосодержащих лигандов EGFR/VEGFR получены конъюгаты, содержащие одно порфириновое ядро и 4-ариламинохиназолиновый фрагмент с использованием реакции медь-катализируемого диполярного циклоприсоединения азидов к алкину. Проведенные биологические исследования (определение фотодинамической активности, темновой токсичности, селективности накопления конъюгатов в опухоли) показали, что гидрофильный конъюгат, содержащий лиганд EGFR/VEGFR, обладает хорошей селективностью накопления в клетках с повышенным содержанием данных рецепторов, а также значительным накоплением в опухоли (показано на модели *in vivo*) (**ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский ГУ им. Н.И. Лобачевского»**).

Синтезирован новый ФС на основе борированного хлорина е6 (борхлорин), наработано необходимое количество ФС для обеспечения исследований *in vitro* и *in vivo*. Проведено исследование световой токсичности образцов борхлорина *in vitro* (**ООО «Центр инновационного предпринимательства»**).

Проводятся исследования по созданию ФС третьего поколения (тераностиков) для диагностики и терапии рака, разработке новых нанокомплексов, посредством которых осуществляется высококонтрастная оптическая визуализация и «глубокая» фотодинамическая терапия злокачественных новообразований.

Предложен новый тип ФС, который характеризуется высокой фотодинамической активностью и является высокочувствительным флуоресцентным внутриклеточным зондом локальной вязкости в живых клетках. Использование порфираза в качестве ФС позволяет

проводить процедуру фотодинамической терапии с изучением изменений, происходящих на клеточном уровне, в режиме реального времени, давать раннюю оценку эффективности фотодинамического воздействия, что в дальнейшем может быть использовано в клинической практике для повышения эффективности лечения.

Обоснована перспектива использования созданных тераностических комплексов разной структуры для диагностики и лечения онкологических заболеваний (**ФГАОУ ВО «Нижегородский ГУ им. Н.И. Лобачевского»**).

Проведены исследования по выявлению закономерностей обратимого управляемого включения молекул «гостей» в полость молекулярных контейнеров для разработки методов получения структурно организованных и функционально интегрированных молекулярных систем и способов управления их функциями. В качестве фотоактивных молекул использованы производные нафталимида, обладающие высокой термо- и фотостабильностью, а также интенсивной флуоресценцией в видимой области спектра. Такие молекулы имеют перспективы использования в качестве тераностиков – молекул, служащих одновременно для фотодинамической терапии и флуоресцентного определения локализации пораженных тканей (**ФГБНУ «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова»**).

В рамках проекта по разработке биоконъюгатов для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии в онкологии синтезированы бихромовые системы на основе природных хлорофиллов с флуоресцентными красителями ряда нафталимида и изучены их фотохимические свойства. Изучены спектрально-люминесцентные свойства синтезированных бихромовых систем и проведен теоретический расчет переноса энергии в них.

Изучена внутриклеточная локализация и фотоиндуцированная цитотоксичность бактериохлорин-нафталимидных конъюгатов на клетках саркомы мыши S37 и клетках аденокарциномы легкого человека A549, а также биораспределение *in vivo* (**ФГБОУ ВО «Московский государственный университет тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова»**).

Проведен этап доклинических исследований нового фотосенсибилизатора порфириновой природы динаматриевой соли – 2,4-ди (1-метоксиэтил) дейтеропорфирина IX (Димегин) – с целью его дальнейшего использования для флуоресцентной диагностики (ФД) и ФДТ. Изучена эффективность люминесценции и генерации синглетного кислорода по разработанным ранее методикам с использованием различных светодиодных матриц в области от 405 до 740 нм, изучена фотостабильность препарата, проведены сравнительные исследования с препаратами «Фотодитазин» и «Радахлорин» (**ФГБУЗ «КБ № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА»**).

Проводятся работы по созданию и исследованию физических и оптических свойств наноматериалов, таких как нанорубины и антистоксовы нанопосфаты, и их использования для молекулярно-специфического зондирования биологических процессов в клетках и практического применения в диагностике и терапии.

Разработаны методы синтеза неорганической платформы наночастиц, а также методики модификации их поверхности, позволяющие получать стабильные водные и водно-солевые коллоиды для биомолекулярной сборки тераностического модуля. Принципы сверхчувствительной оптической регистрации применены в системе имиджинга малых животных, которая оказалась способна визуализировать раковые опухоли, маркированные гибридными ФЛ-наноконструкциями, проводить терапию с последующим мониторингом результата воздействия (**ФГБУН «Институт проблем лазерных и информационных технологий РАН»**).

ФДТ является перспективным методом воздействия на злокачественные новообразования человека, поскольку позволяет воздействовать на опухоль селективно и локально. Однако необходимость наличия внешнего источника света накладывает существенные ограничения в использовании данного метода, учитывая «окно прозрачности» биологических тканей (600–1200 нм). Для ФДТ глубинных тканей необходимы ФС, возбуждаемые в красной или дальнекрасной области спектра. Поэтому проводятся исследования по разработке новой системы для фотодинамической терапии, не зависящей от источника внешнего излучения. При этом переход ФС в возбужденное состояние будет осуществляться с использованием биолюминесцентного резонансного переноса энергии (Bioluminescence Resonance Energy Transfer – BRET). В качестве ФС будет использован фототоксичный флавопротеин miniSOG, способный оказывать цитотоксический эффект на раковые клетки под действием синего света. Свет нужной длины волны для возбуждения miniSOG будет получаться в ходе биолюминесцентной реакции окисления фуримазина люциферазой NanoLuc. В клетку-мишень гены люциферазы и белкового фотосенсибилизатора будут доставляться в виде генетической конструкции, обеспечивающей эукариотическую экспрессию белкового фьюза NanoLuc-miniSOG (**ФГБУН «ИВХ им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН»**).

Применение ФДТ в клинике

Разработан высокоэффективный, безопасный, безоперационный, органосохраняющий метод лечения рака различных локализаций, как наружных, в том числе рака кожи труднодоступных локализаций, так и висцеральных (при лечении рака большого дуоденального соска и внепеченочных желчных протоков), и целого ряда неопухолевых заболеваний с применением отечественных фотосенсибилизаторов и лазерного излучения с длиной волны, соответствующей пику поглощения ФС. Данный метод легко переносится больными, может применяться при рецидивах рака после лечения традиционными методами, в амбулаторных условиях, а также у больных с тяжелой сопутствующей патологией. Клиническое наблюдение более чем 1200 больных злокачественными новообразованиями кожи различных локализаций свидетельствует о высокой эффективности метода. Терапевтический эффект отмечен у всех больных, полная резорбция опухоли – у 96,2% больных первичным раком и у 73% больных при рецидивах после традиционного

лечения. Частота рецидивов в течение 5 лет наблюдения составила в среднем 6,7%; 5% – для первичных опухолей и 12% – для рецидивных (**ФГБУ «ГНЦ ЛМ им. О.К. Скобелкина ФМБА России»**).

Разработаны новые подходы и изучены ближайшие клинические результаты ФДТ с применением лазерных и других источников излучения с различной длиной волны при заболеваниях онкологической и неонкологической природы: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, хронические гнойные риносинуситы, псориаз, базалиомы и онихомикоз, гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей (**ФГБУЗ «КБ № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА»**).

Антимикробная ФДТ

Разработан новый метод ФДТ с применением фотосенсибилизатора фотодитазина и лазерного излучения (лазер «АТКУС-2», Россия) длиной волны 670 нм с выходной мощностью 1–2 Вт для лечения распространенного перитонита в эксперименте. Анализ результатов данных клинического течения, лабораторных, микробиологических методов исследования и летальности свидетельствует о преимуществе санации брюшной полости методом ФДТ в плане снижения уровня бактериального обсеменения брюшины по сравнению с традиционными методами санации. Успешное применение метода ФДТ для диагностики и лечения экспериментального перитонита позволяет предложить разработку этого метода для внедрения в клиническую практику (**ФГБУ «ГНЦ ЛМ им. О.К. Скобелкина ФМБА России»**).

Разработаны новые подходы к ФДТ с использованием в качестве ФС супрамолекулярных комплексов порфиринов и амфифильных полимеров с наночастицами различной природы. Исследовано влияние наночастиц золота (НЗ), серебра (НС) и гидроксипатита (НГА) на кинетику процесса фотоокисления триптофана, сенсибилизированного комплексом порфириновый фотосенсибилизатор (ПФС) – амфифильный полимер (АП) для комплексов тетрафенилпорфирина (ТФП), димегина (ДМГ), динатриевая соль протопорфирина) и динатриевой соли хлорина е6 с плуроником F127 (тройной блоксополимер этилен- и пропиленоксида). Исследование влияния комплексов фотодитазин ФД – амфифильный полимер АП – наночастицы золота НЗ на эффективность антибактериальной фотодинамической терапии при лечении модельных ран у лабораторных животных показало, что наночастицы золота и наночастицы гидроксипатита ускоряют процесс заживления ран. Это обусловлено, очевидно, дополнительным антибактериальным воздействием на раневую инфекцию самих наночастиц золота (**ФГБУН «ИХФ РАН»**).

Выявлены клинические и морфологические показатели воспалительной реакции после проведения фотодинамической терапии. Установлено, что прогрессирование воспаления сопровождается повышением лейкоцитарного индекса интоксикации, увеличением в крови противовоспалительных цитокинов и количества моноцитов, лимфоцитов, макрофагов и тучных клеток в ране. Длительность заживления раны после ФДТ зависит от ее размеров. Интенсивность эпителизации мак-

симальна через 4 недели с момента выполнения сеанса. Определено, что заживление раны после выполнения сеанса ФДТ повышает эффективность лечения при рецидивных опухолях и при их локализации в области глазницы, ушной раковины и носа. Определена максимальная эффективность ФДТ при объемных образованиях кожи. Установлена степень эффективности ФДТ по сравнению с хирургическим лечением в зависимости от локализации, морфологической структуры и стадийности объемных образований. Разработаны клинические и метаболические критерии прогнозирования возможного рецидива рака кожи после применения данного метода (**ФГБОУ ВО «Ярославский ГМУ»**).

Экспериментально определена оптимальная концентрация ФС метиленовый синий для проведения антимикробной ФДТ острого ларингита и его гнойно-септических осложнений. Предложено использование ФС метиленовый синий на основе порошка-крахмала для проведения антимикробной ФДТ. Разработан надежный способ доставки и фиксации ФС на слизистой оболочке гортани и в полостях абсцессов гортани. Доказана эффективность методов антимикробной ФДТ в лечении и профилактике гнойных инфекций гортани в сравнении с другими методами, предусмотренными стандартами терапии (**ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»**).

ФДТ в хирургии легких

Исследовалось применение как хирургического компонента лечения, так и ФДТ, гипертермической химиоперфузии плевральной полости на большом проспективном материале. Доказана принципиальная возможность эффективного использования многокомпонентных систем для лечения больных со злокачественными новообразованиями плевры. Подвергнутые в исследовании всестороннему статистическому анализу показатели выживаемости пациентов позволили в соответствии с принципами доказательной медицины убедительно аргументировать возможность и целесообразность максимальной хирургической циторедукции с последующей ФДТ и гипертермической химиоперфузией (ГХП) у пациентов со злокачественными новообразованиями плевры и рекомендовать эти методы в качестве эффективного и относительно безопасного алгоритма лечения (**ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»**).

Разработан комплексный подход к эндобронхиальному лечению немелкоклеточного рака легких (НМКРЛ), включающий в себя применение ФДТ, аргонплазменной коагуляции, высокоэнергетического лазерного воздействия и эндопротезирования. Доказано, что ФДТ, проводимая в импульсно-периодическом режиме, – основной метод эндобронхиального лечения распространенного центрального стенозирующего рака легкого. Разработан способ фотодинамического флуоресцентного контроля эффективности ФДТ, позволивший добиться индивидуализации проведения процедуры и повышения ее эффективности. Показана возможность, безопасность и эффективность, разработаны технические аспекты сочетания эндобронхиальной ФДТ с противоопухолевой химиотерапией, позволившие добиться улучшения выживаемости больных.

Предложена новая тактика лечения критических стенозов трахеи и крупных бронхов, основанная на эндопротезировании и последующем проведении электрохирургического и лазерного лечения «через стент». Разработано устройство для проведения ФДТ периферического рака легкого.

Разработан новый высокоэффективный и безопасный метод аргонно-лазерной абляции для лечения экзофитного центрального НМКРЛ, лишенный недостатков традиционной лазерной вапоризации. Доказано, что применение предоперационной эндобронхиальной ФДТ в неоадьювантном режиме, проводимой вместе с химиотерапией, позволяет провести радикальное хирургическое вмешательство больным, исходно расцениваемым как неоперабельные или нерезектабельные, повысить степень радикализма операций по сравнению с использованием только неоадьювантной химиотерапии (**ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. И.П. Павлова»**).

ФДТ в нейрохирургии

Разработан и внедрен новый способ профилактики повреждений головного мозга (Патент РФ № 2543855 МПК А61В17/00 от 03.02.2015), усовершенствована технология интраоперационной ФДТ с тепловизионным контролем температуры мозговой раны (Рационализаторское предложение № 2631 от 19.11.2013) и применением прозрачных полимерных шпателей. Доказана эффективность интраоперационной ФДТ при повторных операциях при продолженном росте злокачественных глиом (**ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр»**).

Разработан способ лечения глиальных опухолей головного мозга супратенториальной локализации (получен патент на изобретение № 2551241, зарегистрированный в Государственном реестре изобретений РФ 16.04.2015 г.). Способ включает введение ФС, хирургический доступ к опухоли, освещение операционной раны синим светом длиной волны 400 нм, определение границ опухоли при помощи флюоресценции избирательно накопившегося в опухолевой ткани ФС, удаление опухоли под контролем свечения опухоли в синем свете с использованием операционного микроскопа; отличается тем, что в качестве ФС используют препарат группы хлоринов Е6 – фотодитазин, который вводят больному за 2 часа перед удалением опухоли в дозе 1 мг/кг массы тела, а после удаления в ложе опухоли помещают гибкий световод от источника излучения длиной волны 662 нм, мощностью 2,0 Вт с рассеивающей свет насадкой и облучают перифокальную зону опухоли, дозу облучения определяют по исчезновению флуоресцентного свечения (**Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»**).

ФДТ в гинекологии

Разработаны: способ флуоресцентной диагностики на основании кинетики селективного накопления фотосенсибилизатора 5-аминолевулиновой кислоты в здоровой слизистой влагалища и патологических участ-

ках; методика ФДТ с применением 5-аминолевулиновой кислоты в лечении женщин с хроническим вульвовагинальным кандидозом. Показаны целесообразность и высокая клиническая эффективность использования ФДТ у женщин с этой патологией. Результаты лечения позволили констатировать снижение количества рецидивов заболевания в 4 раза.

Дана сравнительная оценка эффективности лечения пациенток с хроническим вульвовагинальным кандидозом, вызванным ассоциацией нескольких видов дрожжеподобных грибов рода *Candida*, получивших ФДТ и антимикотическую лекарственную терапию. Результаты внедрены в ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (**ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова»**).

Обоснована целесообразность включения ФДТ в лечение внутриэпителиальных поражений шейки матки высокой степени при наличии оптических признаков резервуара ВПЧ-инфекции за пределами зоны эксцизии и гистологических – в крае резекции с целью максимального анатомо-функционального сохранения шейки матки (**ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»**).

ФДТ в урологии

Доказано, что использование флюоресцентного контроля в ходе проведения трансуретральной резекции опухоли мочевого пузыря с последующей прицельной внутрипузырной ФДТ позволяет повысить клиническую эффективность противоопухолевого лечения, что проявляется уменьшением частоты резидуальных новообразований и увеличением безрецидивной выживаемости данной категории больных. Предложен эффективный и безопасный способ сочетания эндоскопической диагностики и прицельной ФДТ пожилых больных поверхностным раком мочевого пузыря (**Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии**).

Впервые в урологической практике доказана эффективность и безопасность ФДТ для пациентов с острым эпидидимоорхитом на ранних стадиях заболевания. Показаны преимущества метода с точки зрения фертильности пациентов репродуктивного возраста. Доказано, что метод ФДТ позволяет начать лечение острых

эпидидимоорхитов, не дожидаясь выявления этиологического фактора. Универсальность, эффективность, безопасность и доступность позволяет использовать ФДТ в амбулаторных условиях и стационаре (**РУДН**).

ФДТ в стоматологии

При использовании методов автоматизированного культивирования бактериальных популяций доказано бактерицидное и фунгицидное действие фотохимической реакции с фотосенсибилизатором толуидиновый синий при воздействии светодиодным источником FotoSan. Определена эффективность ингибирующего действия ФДТ с фотосенсибилизатором толуидиновый синий на микробную обсемененность биопленки десны и пародонтального кармана при пародонтите средней и средне-тяжелой степени в сравнении с традиционным лечением (без использования фотодинамических технологий) (**ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»**).

Экспериментально на мышах линии BRSUNT изучены механизмы воздействия ФС на ткани пародонта при ФДТ воспалительных заболеваний пародонта. Установлен оптимальный режим лазерного воздействия при фотодинамической терапии. В эксперименте *in vitro* изучена эффективность антибактериального воздействия фотопрепаратов. Впервые по данным ПЦР-диагностики изучено влияние ФДТ на элиминацию пародонтопатогенов при воспалительных заболеваниях пародонта.

Научно обоснован метод лечения хронических воспалительных заболеваний губ с помощью ФДТ по данным микрогемодинамики. Усовершенствована схема и разработан алгоритм комплексного лечения эксфолиативной и glandулярной форм хейлита с использованием ФДТ (**ФГБУ «ЦНИИСиЧЛХ»**).

Таким образом, ученые нашей страны, причем не только медики и биологи, но и физики, химики, технологи большое внимание уделяют проблеме лечения различных заболеваний с помощью метода фотодинамической терапии. Активно проводятся фундаментальные исследования по изучению механизмов ФДТ, созданию новых фотосенсибилизаторов, изучению их свойств, механизмов воздействия на ткани, созданию новых лазерных аппаратов для ФДТ.