

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 617.713-085.849.19.015.2:615.45]-07

Н.В. Филатова¹, Е.И. Сидоренко¹, В.В. Филатов¹, А.В. Каралкин², Г.В. Пономарев³, М.В. Муравьев⁴

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ НАКОПЛЕНИЯ ГЕЛЕВОЙ ФОРМЫ «ФОТОДИТАЗИНА» ВНУТРИ ГЛАЗА С ПОМОЩЬЮ РАДИОИЗОТОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

¹Кафедра офтальмологии (зав. – чл.-кор. РАМН, проф. Е.И. Сидоренко) педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российского государственного национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова» Минздравсоцразвития России, Москва; ²Лаборатория радионуклидной диагностики (зав. – проф., А.В. Каралкин) городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва; ³Лаборатория синтеза физиологически активных соединений (зав. – д-р биол. наук А.Ю. Мишарин) НИИ био-медицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН, Москва; ⁴ООО «Панков-Медикл» (ген. дир. – М.В. Муравьев), Москва

Прижизненно на кроликах исследовали динамику накопления гелевой формы фотосенсибилизатора «Фотодитазина» внутри глазного яблока с помощью радиоизотопного препарата, введенного в конъюнктивальную полость. Кроликам в конъюнктивальный мешок вносили «Фотодитазин», меченный ⁹⁹Te с экспозицией 15, 30 и 60 мин. Установлено, что максимальная доза накопления достигается в группе животных с экспозицией 15 мин и составляет $23 \pm 1,0$ счет/ячейка. Исследование динамики накопления радиофармпрепарата через 15 и 30 мин после окончания экспозиции во всех группах показало прогрессивное снижение его концентрации. Таким образом, наиболее благоприятное время для проведения сеанса фотодинамической терапии – на высоте максимальной концентрации фотосенсибилизатора через 15 мин после его введения в конъюнктивальную полость.

Ключевые слова: "Фотодитазин", гель, радиофармпрепарат, концентрация, общая радиоактивность

INVESTIGATIONS INTO DYNAMICS OF THE ACCUMULATION OF PHOTODITASINE GEL IN THE EYE WITH THE USE OF RADIOISOTOPES

N.V. Filatova, E.I. Sidorenko, V.V. Filatov, A.V. Karalkin, G.V. Ponomarev, M.V. Muraviev

The present study on the dynamics of the accumulation of photoditasine gel in the eyeball with the use of radioisotopes was carried out on the in vivo rabbit model. The photoditasine gel labeled with ⁹⁹Te was administered into the conjunctival sac of the animals, with the time of exposure being 15, 30, and 60 minutes. The maximum accumulated dose amounting to 23 ± 1.0 counts/cell was documented in the experiments with the exposure time of 15 min. Observations of the dynamics in the accumulation of radiolabeled photoditasine within 15 and 30 min after the end of exposure revealed the progressive reduction of its concentration in the eyeballs of all the animals. It is concluded that the highest efficiency of photodynamic therapy appears to be achieved within 15 minutes after the administration of the photosensitizing agent into the conjunctival sac when it is accumulated in the greatest quantity.

Key words: photoditasine gel, radiopharmaceuticals, concentration, total radioactivity

В современной офтальмологии проблема лечения воспалительных и дистрофических заболеваний роговицы, особенно сопровождающихся неоваскуляризацией, далека от своего решения. Среди основных причин слепоты, по данным ВОЗ, в числе трех ведущих названы заболевания роговицы. Воспалительные и дистрофические заболевания роговицы, сопровождающиеся неоваскуляризацией, по данным разных авторов, являются причиной слабо зрения в 57% случаев и до 14,5% слепоты, увеличивая и без того многочисленную армию инвалидов по зрению.

В связи с этим поиск новых методов лечения воспалительных и дистрофических заболеваний роговицы, сопровождающихся неоваскуляризацией, чрезвычайно актуален.

Одним из перспективных направлений в лечении офтальмологических заболеваний рассматривается достаточно новый метод фотодинамической терапии (ФДТ). Он основан на применении лекарственных препаратов – фотосенсибилизаторов (веществ, чувствительных к свету) и лазерного излучения с длиной волны, соответствующей пику поглощения фотосенсибилизатора (ФС) [1, 2, 5, 10, 11].

Появление ФС нового поколения, в частности водорастворимых препаратов хлоринового ряда («Фотодитазин», Россия), обладающих высокой фотодинамической активностью, низкой кожной фототоксичностью и стремительной фармакокинетикой, открыло перспективы широкого внедрения ФДТ в офтальмологическую практику [3, 4, 8, 12].

До последнего времени во взрослой офтальмологической практике применяли только внутривенную форму ФС [9]. В детской офтальмологии данных о применении ФДТ нет. Существуют отдельные работы, указывающие на положительные результаты при применении гелевой формы ФС «Фотодитазина» для ФДТ в детской онкологической, ортопедической и отоларингологической практике [6, 7].

В связи с этим для исследования эффективности ФДТ с гелевой формой ФС «Фотодитазина» при офтальмопатологии и внедрения ее в детскую офтальмологическую практику было решено провести исследование фармакокинетических свойств данного препарата.

Цель исследования – изучение в эксперименте на животных при помощи радиоизотопных препаратов динамики накопления (*in vivo*) гелевой формы «Фотодитазина» для определения оптимального времени

Уровень РФП в глазах кроликов трех групп наблюдений сразу после окончания экспозиции, через 15 и 30 мин

Время регистрации	Общая радиоактивность глаза (счет/ячейка)		
	1-я группа (экспозиция 15 мин)	2-я группа (экспозиция 30 мин)	3-я группа (экспозиция 60 мин)
Сразу после окончания экспозиции	23,0 ± 1,0	14,5 ± 0,5	12,0 ± 1,0
Через 15 мин после окончания экспозиции	21,0 ± 1,0	12,5 ± 0,5	10,5 ± 0,5
Через 30 мин после окончания экспозиции	19,5 ± 0,5	10,0 ± 1,0	8,5 ± 0,5

лазерного облучения при достижении максимальной концентрации препарата в зоне воздействия.

Материал и методы. Работа выполнена на 12 кроликах (24 глаза).

Динамику накопления изучали по следующей методике. Кролика помещали в специальный ящик, в котором голова животного плотно фиксируется снаружи. В конъюнктивальный мешок нижнего свода каждого глаза кролика закладывали одинаковое количество геля «Фотодитазина» (по 2 капли), меченного ⁹⁹Те активностью 37 МБк. Смесь готовили непосредственно перед опытом. Животные были разделены на 3 группы.

У кроликов 1-й группы всю конъюнктивальную полость обоих глаз тщательно промывали раствором фурацилина 1:5000 через 15 мин, у животных 2-й группы – через 30 мин и 3-й группы – через 1 ч. Затем кроликов помещали на специальный стол в гамма-камере без дополнительной фиксации. Запись информации производилась прижизненно на гамма-камере фирмы "PHILIPS-FORTE" в матрицу 256 × 256 с экспозицией 2 мин на один кадр с двумя детекторами сверху и снизу. В каждой группе замеры производили сразу после окончания экспозиции ФС, через 15 и 30 мин. Определяли общую радиоактивность (количество импульсов на единицу площади) при количестве ячеек 300.

Результаты и обсуждение. При исследовании динамики накопления было обнаружено, что сразу после окончания экспозиции препарата в конъюнктивальной полости общая радиоактивность в 1-й группе (экспозиция радиофармпрепаратов (РФП) 15 мин) составила $23 \pm 1,0$ счет/ячейка (сч/яч), во 2-й группе (экспозиция 30 мин) – $14,5 \pm 0,5$ сч/яч, в 3-й группе (экспозиция 60 мин) – $12,0 \pm 1,0$ сч/яч.

Через 15 мин после окончания экспозиции общая радиоактивность ⁹⁹Те в 1-й группе (экспозиция РФП 15 мин) была равна $21 \pm 1,0$ сч/яч, во 2-й группе (экспозиция 30 мин) – $12,5 \pm 0,5$ сч/яч, в 3-й группе (экспозиция 60 мин) – $10,5 \pm 0,5$ сч/яч.

Замер общей радиоактивности через 30 мин после окончания экспозиции показал, что в 1-й группе (экспозиция 15 мин) она составила $19,5 \pm 0,5$ сч/яч, во 2-й группе (экспозиция 30 мин) – $10,0 \pm 1,0$ сч/яч, в 3-й группе (экспозиция 60 мин) – $8,5 \pm 0,5$ сч/яч. (см. таблицу).

Заключение

Таким образом, максимальная доза накопления «Фотодитазина», меченного ⁹⁹Те, определяется в каждой группе наблюдений сразу после окончания экспозиции РФП и промывания конъюнктивальной полости, при этом самая высокая концентрация отмечена в 1-й группе (время экспозиции 15 мин) и составила $23 \pm 1,0$ сч/яч, во 2-й – $14,5 \pm 0,5$ (на 37% меньше), в 3-й – $12 \pm 1,0$ (меньше на 48%).

Исследование динамики накопления РФП через 15 и 30 мин после окончания экспозиции и промывания конъюнктивальной полости свидетельствует о прогрессивном снижении его концентрации во всех трех группах. Следовательно, наиболее благоприятное время для проведения сеанса ФДТ – через 15 мин после введения ФС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев Ю.В. Фотохимическая деструкция новообразованных сосудов роговицы (в эксперименте): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1993.
2. Егоров Е.А., Прокофьева М.И., Егоров А.Е. и др. Применение фотодинамической терапии в лечении заболеваний переднего и заднего отрезка глаза // Вестн. офтальмол. – 2003. – № 2. – С. 13–15.
3. Каплан М.А., Пономарев Г.В., Баум Р.Ф. и др. Изучение специфической фотодинамической активности фотодитазина при фотодинамической терапии у экспериментальных животных опухоленосителей // Рос. биотер. журн. – 2003. – № 4. – С. 23–30.
4. Каплан М.А., Капитулус В.Н., Романко Ю.С. и др. Фотодитазин – эффективный фотосенсибилизатор для фотодинамической терапии // Рос. биотер. журн. – 2004. – Т.3, № 2. – С. 51.
5. Конаева В.Г., Андреев Ю.В., Пономарев Г.В. и др. Первый опыт фотохимической деструкции сосудов при неоваскуляризации роговичного трансплантата // Сборник науч. трудов МНТК «Микрохирургия глаза». – М., 1998. – Вып.9. – С. 95–98.
6. Курченко С.Н., Каземирский В.Е., Хаймина Т.В., Дудин М.Г. Применение фотодинамической терапии с препаратом Фотодитазин для лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата у детей и подростков // Рос. биотер. журн. – 2007. – Т.6, № 1. – С. 19.
7. Лихачева Е.В., Алексеев Ю.В., Армичев А.В., Борисова Е.М. Опыт применения препарата фотодитазина в сочетании с различными источниками излучения при амбулаторном лечении не опухолевых ЛОР-патологий // Рос. биотер. журн. – 2008. – Т. 7. № 1. – С. 19–20.
8. Пономарев Г.В., Решетников А.В., Иванов А.В., Странадко Е.Ф. Оценка биологической активности нового фотосенсибилизатора для клинического использования комплекса хлорина Е6 // Фотодинамическая терапия: Всероссийский симпозиум, 3-й: Материалы. – М., 1999. – С. 133–141.
9. Тереженко А.В., Белый Ю.А., Володин П.Л., Каплан М.А. Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» в офтальмологии. – Калуга, 2008.
10. Bonnett R. Photodynamic therapy in historical perspective // Rev. Contemp. Pharmacother. – 1999. – Vol. 10, N 1. – P. 1–17.
11. Epstein R., Hendricks R., Harris D. Photodynamic therapy for corneal neovascularization // Cornea. – 1991. – Vol. 10. – P. 424–432.
12. Reshetnikov A.V., Ponomarev G.V., Ivanov A.V. et al. Novel drug form of chlorine e6 // Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy IX / Ed. T.J. Dougherty. – SPIE – 2000. – Vol. 3909. – P. 124–129.

Поступила 17.02.12

Сведения об авторах: Филатова Н. В., аспирант каф. офтальмологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; Сидоренко Е. И., д-р мед. наук, проф. член-корр. РАМН, зав. каф. офтальмологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; Филатов В. В., д-р мед. наук, проф. каф. офтальмологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; Каралкин А. В., д-р мед. наук, проф. гл. науч. сотр. лаборатории ангиологии каф. факультетской хирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, зав. лабораторией радионуклидной диагностики Городской клинической больницы № 1 им. Н. И. Пирогова Москвы; Пономарев Г. В., д-р хим. наук, проф. гл. науч. сотр. лаборатории синтеза физиологически активных соединений; Муравьев М. В., ген. директор ООО «Панков-Медикл», инженер-конструктор.

Для контактов: Филатова Наталья Валерьевна, 117513, Москва, Ленинский просп., д. 117. Российская детская клиническая б-ца. Телефон (495) 936-90-54; (499) 236-33-01.