

DOI: 10.34921/amj.2023.4.003

INTERSTİSİAL SİSTİT ZAMANI SİDİK KİSƏSİNİN SELİKLİ QIŞASINDA FOTODİTAZİNİN TOPLANMASININ XÜSUSİYYƏTLƏRİ

A.A.Boriskin¹, A.V.Baranov², R.C.Mustafayev², A.İ.Kornev², A.A.Açilov²

¹Moskva Səhiyyə Departamenti nəzdində Mühərribə Veteranlarının 2№-li Dövlət Büdcə təşkilatı, Moskva, Rusiya

²Rusiya Federal Tibbi-Bioloji Agentliyi nəzdində O.K.Skobelikin ad. Elmi-Praktik Lazer Təbabəti Mərkəzi Dövlət Büdcə Təşkilatı, Moskva, Rusiya

Xülasə. Məqalədə intersitiasial sistitin fotodinamik üsulla müalicəsini optimallaşdırmaq məqsədilə bu xəstəlik zamanı sidik kisəsinin selikli qışasında fotosensibilizator xassəli fotoditazinin toplanmasının öyrənilməsinə dair tədqiqatın nəticələri şərh edilmişdir. Tədqiqat intersitiasial sistiti olan 25 pasiyent üzərində aparılmışdır.

Xəstələrə venadaxili inyeksiya yolu ilə fotoditazin yeridilərək, bu preparatın sidik kisəsinin selikli qışasında toplandığı müddət çoxkanallı optik lifli spektroanalizator («ЛЭСА-01-Биоспек») vasitəsilə tədqiq edilmişdir. Fotodinamik müalicə aparmaq üçün tənzim edilən çıxış gücü 2 Vata qədər olan $661 \pm 0,03$ nm uzunluqlu dalğalarla işləyən «АTKUC-2» lazer aparatından istifadə edilmişdir. Flüoressent spektroskopiya metodu vasitəsilə aşkar edilmişdir ki, intersitiasial sistit zamanı sidik kisəsinin selikli qışasında fotoditazinin maksimal toplanma müddəti 120-150 dəqiqədir. Lazer vasitəsilə təsir göstərildikdən sonra flüoressesiyanın intensivliyi 72,3% azalır; bu, fotosensibilizatorun əhəmiyyətli dərəcədə aktivləşdiyini və fotodinamik reaksiyanın sürətləndiyini göstərir.

Tədqiqat göstərir ki, intersitiasial sistitin müalicəsi zamanı fotosensibilizator infuziyasından sonra lazer şüalandırılmasının optimal müddəti 2-2,5 saata bərabərdir. Lazer şüalandırılmasının nəticələrinin spektroskopik göstəriciləri bu xəstəliyin müalicəsində fotodinamik terapiya metodunun effektivliyini sübut edir.

Açar sözlər: intersitiasial sistit, fotosensibilizator, flüoressent spektroskopiya, fotodinamik terapiya

Ключевые слова: интерстициальный цистит, фотосенсибилизатор, флуоресцентная спектроскопия, фотодинамическая терапия

Key words: interstitial cystitis, photosensitizer, fluorescence spectroscopy, photodynamic therapy

ОСОБЕННОСТИ НАКОПЛЕНИЯ ФОТОДИТАЗИНА В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОМ ЦИСТИТЕ

A.A.Борискин¹, A.B.Баранов², P.Д.Мустафаев², A.И.Корнев², A.A.Ачилов²

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Госпиталь для ветеранов войн № 2» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-практический центр лазерной медицины им. О.К.Скобелкина» Федерального медико-биологического агентства России. Москва, Россия

Представлены результаты исследования, проведенного с целью изучения накопления фотосенсибилизатора – фотодитазина в слизистой оболочке мочевого пузыря при интерстициальном цистите для оптимизации проведения фотодинамической терапии этого заболевания. Работа основана на результатах обследования 25 пациентов интерстициальным циститом.

Изучение времени накопления фотодитазина в слизистой оболочке мочевого пузыря после его внутривенного введения производили с помощью многоканального оптического волоконного спектроанализатора («ЛЭСА-01-Биоспек»). Для проведения фотодинамической терапии использовали лазерный аппарат «АTKUC-2» с регулируемой выходной мощностью до 2 Вт, длиной волны излучения

661±0,03 нм. Методом флуоресцентной спектроскопии выявлено, что максимальное время накопления препарата фотодитазин в слизистой оболочке мочевого пузыря при интерстициальном цистите составляет 120-150 минут. После проведения лазерного воздействия, по данным спектроскопии, интенсивность флуоресценции снижается на 72,3%, что свидетельствует о выраженном возбуждении фотосенсибилизатора и развитии активной фотодинамической реакции.

Таким образом, установлено, что оптимальное время для проведения лазерного облучения при интерстициальном цистите составляет 2-2,5 часа после введения фотосенсибилизатора. Данные спектроскопии после лазерного воздействия свидетельствуют об эффективности фотодинамической терапии при этом заболевании.

Одним из актуальных проблем современной урологии является лечение интерстициального цистита. Основными методами лечения этого заболевания являются симптоматическая и патогенетическая терапия [1,2]. Однако результаты традиционных методов лечения этих больных остаются неудовлетворительными [3]. Поэтому необходима разработка новых методов лечения этого заболевания.

Внедрение в клиническую практику фотодинамической терапии для лечения воспалительных заболеваний и злокачественных новообразований различной локализации [4,5] и ее противовоспалительный эффект [6,7], результаты применения этой методики при цистите [8-10] позволяют, с нашей точки зрения, использовать ее для лечения интерстициального цистита.

Одной из задач для внедрения методики в клиническую практику является изучение особенностей накопления фотосенсибилизатора в слизистой оболочке мочевого пузыря для оптимизации проведения фотодинамической терапии интерстициального цистита.

Цель исследования: – изучение особенностей накопления фотосенсибилизатора фотодитазина в слизистой оболочке мочевого пузыря при интерстициальном цистите.

Материалы и методы исследования. В исследование включили 25 женщин с интерстициальным циститом в возрасте от 65 до 88 лет, госпитализированных в урологическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Госпиталь для ветеранов войн 2» Департамента здравоохранения Москвы, являющееся клинической базой Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-практический центр лазерной медицины им. О.К.Скобелкина» Федерального медико-биологического агентства России.

У пациентов изучили особенности накопления фотосенсибилизатора в слизистой оболочке

мочевого пузыря при интерстициальном цистите и характер фотодинамической реакции после лазерного воздействия. За 30-150 минут до исследования внутривенно вводили фотосенсибилизатор фотодитазин в дозе 0,8 мг/кг в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

Для проведения спектрофлуоресцентной диагностики с целью выявления динамики накопления фотосенсибилизатора использовали лазерную электронно-спектральную установку «ЛЭСА-01-БИОСПЕК» (Россия) с определением интенсивности флуоресценции в 8 точках мочевого пузыря. Флуоресценция возбуждалась аппаратом «АТКУС-2» с длиной волны 661±0,03 нм и регулируемой выходной мощностью до 2 Вт в непрерывном режиме облучения. Доставку лазерного излучения и регистрацию флуоресценции осуществляли с помощью монокварцевого световода.

Всех пациентов разделили на 2 группы, из которых первая была контрольной (10 человек), без введения фотодитазина, а вторая – основной (15 больных), в которой вводили фотосенсибилизатор. Основную группу разделили на 5 подгрупп, которые различались по времени проведения спектроскопии: через 30, 60, 90, 120 и 150 минут от момента введения ФС соответственно по подгруппам.

При цистоскопии оценивали состояние слизистой оболочки мочевого пузыря, выраженность и распространенность воспалительного процесса, затем выполняли флуоресцентную спектроскопию. Это позволило оценить динамику накопления фотодитазина в слизистой оболочке при интерстициальном цистите. После регистрации спектров флуоресценции рассчитывался индекс флуоресценции как отношение площадей под спектром флуоресценции, характерным для фотодитазина, к площади под рассеянным назад лазерным излучением длиной волны 661±0,03 нм.

Следующим этапом проводили облучение слизистой оболочки мочевого пузыря лазерным излучением длиной волны 661±0,03 нм, в непрерывном режиме, с плотностью мощности 0,25 Вт/см². Доза облучения составляла

21,8 Дж/см², экспозиция – 30 минут. Затем выполняли повторную флуоресцентную спектроскопию.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты флуоресцентной спектроскопии у больных по группам и подгруппам представлены в таблице (сокращения: Ед.ф. – единица флуоресценции), а графики спектров и индексов флуоресценции – на рисунке 1 (обозначения на рисунке: а – спектры флуоресценции, б – индексы флуоресценции в различные промежутки времени, сокращения: отн. ед. – относительная единица).

В контрольной группе показатели флуоресцентной спектроскопии были в пределах 0,270±0,01 единиц флуоресценции.

В основной группе получили следующие результаты:

– в 1 подгруппе при проведении спектроскопии через 30 минут после введения фотосенсибилизатора отмечали равномерное его накопление во всех 8 точках измерения, в среднем – 0,69±0,02 единиц флуоресценции. Если учитывать, что флуоресценция без введения фотосенсибилизатора находилась в пределах 0,270±0,01 единиц флуоресценции, то увеличение флуоресцентной активности выросло в 2,5 раза,

– во 2 подгруппе через 60 минут после введения фотосенсибилизатора при проведении спектроскопии отмечали увеличение показателей до 2.217±0,04 единиц флуоресценции, что в 8,2 раза больше показателей у больных без введения фотосенсибилизатора,

Таблица. Результаты флуоресценции у больных по группам

Группа	Контрольная	Основные подгруппы				
		1	2	3	4	5
Время, минут	-	30	60	90	120	150
Ед.ф.	0,27±0,01	0,69±0,02	2,22±0,02	2,39±0,02	3,02±0,02	4,53±0,02

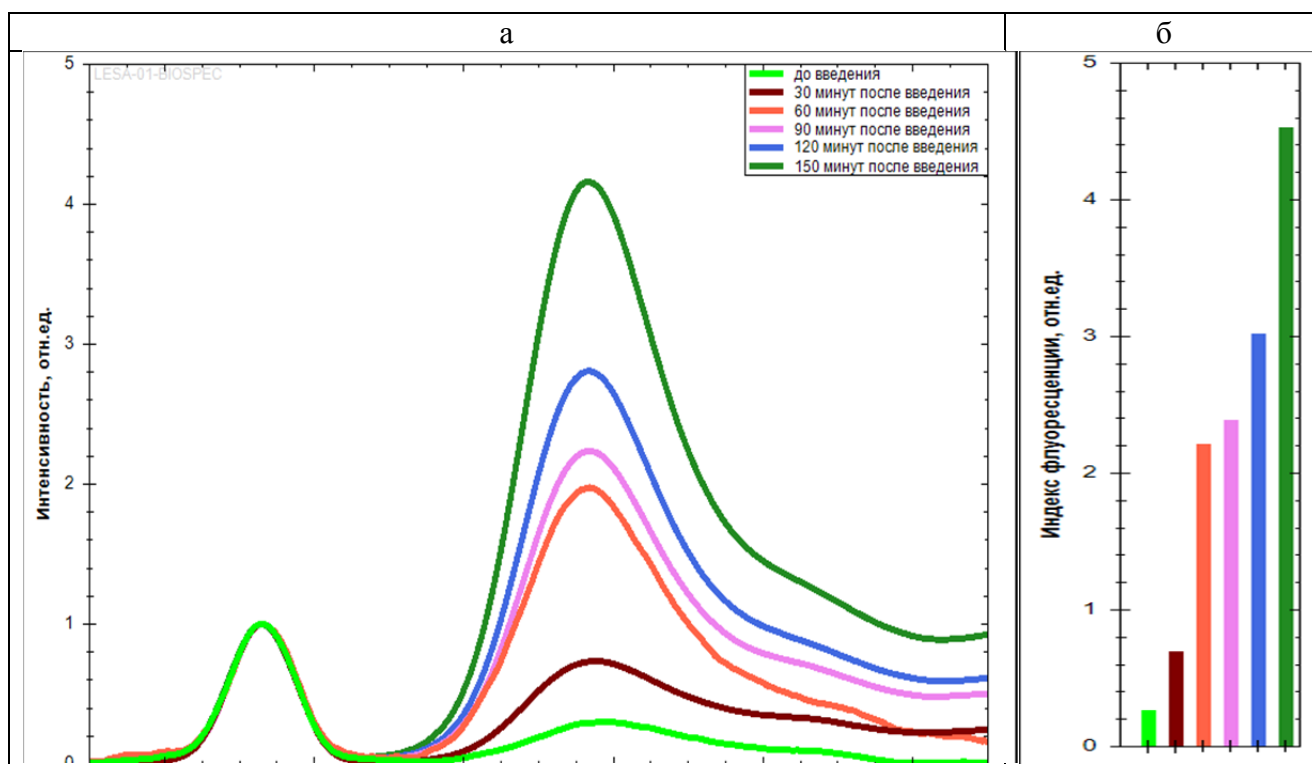


Рисунок 1. Спектры и индексы флуоресценции

– в 3 подгруппе через 90 минут после введения фотосенсибилизатора фиксировали нарастание флуоресценции до $2,388 \pm 0,02$ единиц флуоресценции, что в 8,8 раз выше показателей в контрольной группы,

– в 4 подгруппе через 120 минут после введения фотосенсибилизатора выявили еще большее увеличение флуоресценции - до $3,023 \pm 0,02$ единиц флуоресценции, то есть, в 11 раз выше контрольного значения,

– в 5 подгруппе через 150 минут после введения фотосенсибилизатора отмечали увеличение показателей спектроскопии до $4,531 \pm 0,02$ единиц флуоресценции, что в 17 раз больше контрольных.

Анализ полученных результатов изучения спектров флуоресценции свидетельствует о равномерном накоплении фотодитазина в воспаленной слизистой оболочке мочевого пузыря. Установлено, что пик максимального накопления фотосенсибилизатора приходится на временной интервал 120 минут ($3,023 \pm 0,02$ единиц флуоресценции) и 150 минут ($4,531 \pm 0,02$ единиц флуоресценции) при умеренном снижении спектра флуоресценции в последующие часы.

Динамика изменения флуоресценции до и после воздействия лазерным излучением представлена на рисунке 2 (сокращения: отн. ед. - относительная единица).

Из полученных результатов следует, что на пике интенсивность флуоресценции фотосенсибилизатора при интерстициальном цистите составляла $4,531 \pm 0,02$ единиц флуоресценции. Сеанс лазерного облучения приводил к снижению этого показателя более чем в 3,6 раза, до уровня $1,255 \pm 0,01$ единиц флуоресценции, что подтверждает снижение концентрации препарата в тканях под влиянием лазерного облучения применяемым источником света с длиной волны $661 \pm 0,03$ нм.

Интенсивность, отн. ед.

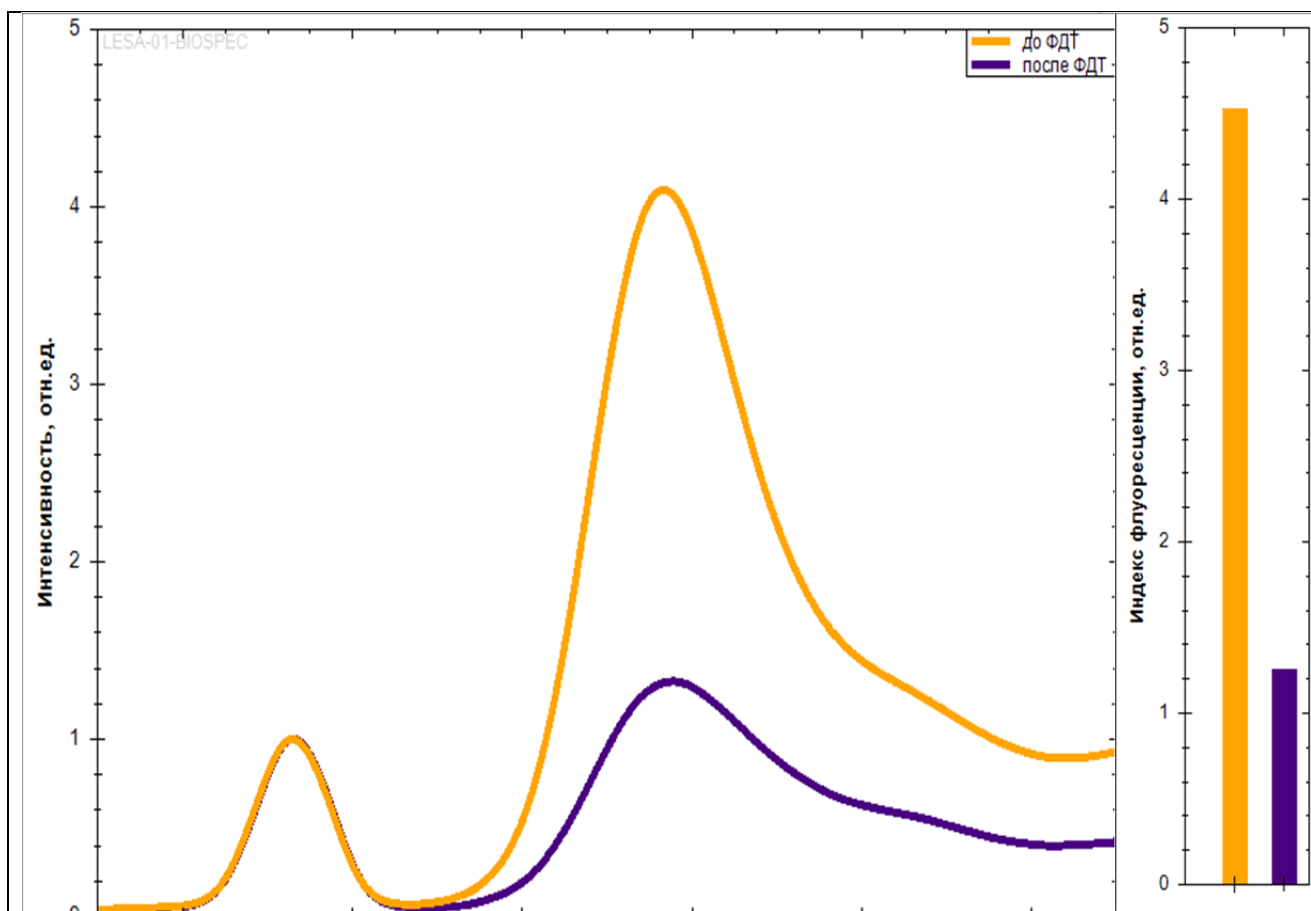


Рисунок 2. Динамика изменения флуоресценции после лазерного облучения слизистой оболочки мочевого пузыря

Таким образом, результаты флуоресцентной спектроскопии свидетельствуют о том, что оптимальное время для лазерного воздействия с длиной волны излучения $661 \pm 0,03$ нм на слизистую оболочку мочевого пузыря при хроническом интерстициальном цистите составляет 120-150 минут после внутривенного введения фотосенсибилизатора фотодитазина. Лазерное воздействие приводит к снижению интенсивности флуоресценции по сравнению с

исходными данными на 72,3%, что свидетельствует о выраженном снижении концентрации фотосенсибилизатора в воспаленной слизистой оболочке мочевого пузыря, высокой активности развития фотохимической реакции, интенсивном образовании синглетного кислорода и свободных радикалов и, следовательно, об эффективности фотодинамической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов. <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/2022>. [Clinical recommendations of the European Association of Urologists. <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/2022>.]
2. Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Годунов Б.Н. Диагностика и лечение различных форм цистита у женщин. Москва, 2002. 87 с. [Pushkar D.Yu., Zaitsev A.V., Godunov B.N. Diagnosis and treatment of various forms of cystitis in women. Moscow, 2002. 87 p.]
3. Hooton T.M. Recurrent urinary tract infection in women // *Int JAntimicrobAgents*. 2001. Vol. 17 (4). P. 259-268.
4. Странадко Е.Ф. Фотодинамическая терапия рака ЛОР-органов. Москва, 2016. 86 с. [Stranadko E.F. Photodynamic therapy of ENT cancer. Moscow, 2016. 86 p.]
5. Толстых П.И. Теоретические и практические аспекты фотодинамической терапии ран различного генеза. Прологомены. Москва. Альтаир. 2012. С. 247-249. [Tolstykh P.I. Theoretical and practical aspects of photodynamic therapy of wounds of various genesis. Prolegomena. M., Altair. 2012. P. 247-249.]
6. Бертолотти М. История лазера. Москва, Интеллект, 2015. 336 с. [Bertolotti M. The history of the laser. Moscow, Intellect, 2015. 336 p.]
7. Дербенев В.А., Ягудаев Д.М. Результаты применения фотодинамической терапии (ФДТ) в комплексном лечении больных с гнойными заболеваниями мошонки // *Лазерная медицина*. 2017. Т. 21. №3. С. 35-40. [Derbenev V.A., Yagudaev D.M. Results of photodynamic therapy (PDT) in the complex treatment of patients with purulent diseases of the scrotum // *Laser medicine*. 2017. Vol. 21. No. 3. P. 35-40.]
8. Баранов А.В., Борискин А.А., Дербенев В.А., Мустафаев Р.Д., Корнев А.И., Ачилов А.А., Кожухов Д.А., Горин Д.С. Применение лазерной фотодинамической терапии в лечении хронического цистита // *Лечение и профилактика*, Москва, 2020, т. 10, № 4. С. 70-73. [Baranov A.V., Boriskin A.A., Derbenev V.A., Mustafaev R.D., Kornev A.I., Achilov A.A., Kozhukhov D.A., Gorin D.S. Application of laser photodynamic therapy in the treatment of chronic cystitis. Treatment and prevention. Moscow, 2020. V. 10, No. 4. P. 70-73.]
9. Баранов А.В., Борискин А.А., Мустафаев Р.Д., Дербенев В.А., Корнев А.И., Решетин В.В. Морфологическое обоснование фотодинамической терапии при хроническом цистите // *Азербайджанский медицинский журнал*. Баку. 2021. № 2. С. 18-24. [Baranov A.V., Boriskin A.A., Mustafaev R.D., Derbenev V.A., Kornev A.I., Reshetin V.V. Morphological substantiation of photodynamic therapy in chronic cystitis. Azerbaijan Medical Journal. Baku, 2021. No. 2. P. 18-24.]
10. Баранов А.В., Корнев А.И., Борискин А.А., Мустафаев Р.Д., Дербенев В.А., Лазечко М.И., Мусинова Я.Р. Фотодинамическая терапия хронического цистита // *Азербайджанский медицинский журнал*. Баку. 2023. № 1. С. 23-27. [Baranov A.V., Kornev A.I. Boriskin A.A., Mustafaev R.D., Derbenev V.A., Lazechko M.I., Musinova Ya.R. Photodynamic therapy of chronic cystitis. Azerbaijan Medical Journal. Baku, 2023. No 1. P. 23-27.]

THE FEATURES OF PHOTADITAZINE ACCUMULATION IN THE MUCOUS MEMBRANE OF BLADDER IN INTERSTITIAL CYSTITIS

A.A.Boriskin¹, A.V.Baranov², R.D.Mustafayev², A.I.Kornev², A.A.Achilov²

¹State Budget Institution of Healthcare «Hospital for War Veterans No 2» of Department of Healthcare of Moscow. Moscow, Russia

²The Federal State-Financed Institution «The Skobelkin Research and Practical Centre for Laser Medicine» of the Federal Medical-Biological Agency. Moscow, Russia

Summary. The article presents the results of a study aimed at investigating the accumulation of the photosensitizer - photoditazine in the mucous membrane of the bladder in interstitial cystitis to optimize the conduct of photodynamic therapy for this condition. The work is based on the results of examining 25 patients with interstitial cystitis.

The time of accumulation of the photoditazine in the mucous membrane of the bladder after its intravenous administration was studied using a multichannel optical fiber spectroanalyzer («LESA-01-Biospec»). For photodynamic therapy, an «ATKUS-2» laser device with an adjustable output power of up to 2 watts and a radiation wavelength of 661 ± 0.03 nm was used. The method of fluorescence spectroscopy revealed that the maximum accumulation time of the drug photoditazine in the mucous membrane of the bladder in interstitial cystitis is 120-150 minutes. After laser exposure, according to spectroscopy data, the fluorescence intensity decreases by 72.3%, which indicates a pronounced excitation of the photosensitizer and the development of an active photodynamic reaction.

Thus, it was found that the optimal time for laser irradiation in interstitial cystitis is 2-2.5 hours after the introduction of a photosensitizer. Spectroscopy data after laser exposure indicate the effectiveness of photodynamic therapy for this disease.

Author for correspondence:

Kornev Alexey Ivanovich – The department of laser technologies in urology of the Federal state budgetary institution «Scientific and practical center of laser medicine named after O.K.Skobelkin» of the Federal medical and biological agency of Russia. Moscow, Russia.

E-mail: alex180667@rambler.ru