**Куценок Вадим Васильович. Ефективність фотодинамічної терапії пухлин з використанням 5- амінолевулінової кислоти (експериментальне дослідження) : дис... канд. мед. наук: 14.01.07 / НАН України; Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є.Кавецького. - К., 2005.**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | Куценок В.В. Ефективність фотодинамічної терапії пухлин з використанням 5-амінолевулінової кислоти (експериментальне дослідження). – Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія. – Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, 2005.  Дисертацію присвячено експериментальному вивченню протипухлинної і антиметастатичної ефективності, імунологічних, морфологічних та ангіогенезо-залежних особливостей впливу на організм фотодинамічної терапії із застосуванням вітчизняного фотосенсибілізатора другого покоління – 5-амінолевулінової кислоти.  В роботі показано, що в дослідах *in vitro*малігнізовані клітини виявляють високу чутливість до фотодинамічного впливу при застосуванні в якості фотосенсибілізатора 5-АЛК. Чутливість пухлинних клітин до фотодинамічного впливу в присутності 5-АЛК знаходиться в залежності від концентрації фотосенсибілізатора, часу інкубації, дози лазерного опромінення, а також від типу клітин. В експериментах по ФДТ з 5-АЛК пухлин на лабораторних тваринах встановлено істотне гальмування росту первинних пухлин як при системному введенні фотосенсибілізатора (внутрішньочеревному, пероральному), так і місцевому (внутрішньопухлинному та аплікаційному), а також значне пригнічення процесу метастазування у мишей з карциномою Льюїс.  Показано, що метод ФДТ з використанням 5-АЛК значно гальмує процес васкуляризації легеневих метастазів у мишей з карциномою Льюїс та призводить до зниження в крові рівня фактора росту ендотеліальних клітин (VEGF).  В роботі представлені експериментальні дослідження впливу ФДТ із застосуванням 5-АЛК на імунологічну реактивність тварин-пухлиноносіїв: показано, що в першу чергу активуються локальні фактори неспецифічної резистентності, а з часом в імунну відповідь на ФДТ-АЛК залучаються реакції адаптивного імунітету.  Проведені експериментальні дослідження показують, що новий вітчизняний фотосенсибілізатор 5-АЛК має специфічну активність, подібну до офіцинального препарату на основі 5-АЛК – „Аласенсу”, що випускається ГНЦ "НИОПИК" (Росія), і може бути рекомендований для ФДТ злоякісних новоутворень. | |
| |  | | --- | | В експериментах на лабораторних тваринах досліджено протипухлинну ефективність фотодинамічної терапії (ФДТ) із застосуванням нового фотосенсибілізатора другого покоління – 5-амінолевулінової кислоти (5-АЛК).  1. Показано, що злоякісні клітини культуральних ліній та перещеплюваних пухлин проявляють високу чутливість до фотодинамічної дії, опосередкованої 5-АЛК. За прийнятих стандартних умов (1мМ 5-АЛК, доза опромінення 25 Дж/см2), спостерігається загибель 96% клітин лімфоми NK/Ly та 76% клітин лінії Namalwa.  2. Встановлено, що використана в роботі 5-АЛК, синтезована в ІОХ НАНУ, та взятий для порівняння офіцинальний препарат „Аласенс” виробництва ГНЦ "НИОПИК" (Росія) мають низьку і майже однакову гостру токсичність: МТД фотосенсибілізаторів складає 4000 ± 0,38 мг/кг та 4100 ± 0,5 мг/кг, відповідно.  3. В експериментах з ФДТ-АЛК перещеплюваних пухлин – карциноми Льюїс, саркоми 180 і солідного варіанту раку Ерліха із застосуванням різних способів введення фотосенсибілізатора гальмування росту пухлин складає від 68% до 100% при повній регресії пухлин у 50-100% тварин, в залежності від типу пухлини та способу введення фотосенсибілізатора. Кращі результати спостерігаються при системному введенні 5-АЛК (внутрішньочеревному, пероральному) у порівнянні з місцевим (внутрішньопухлинним та аплікаційним).  4. ФДТ карциноми Льюїс з використанням 5-АЛК приводить до пригнічення процесу метастазування в легенях, про що свідчить зменшення частоти метастазування в 3 рази, кількості метастазів на тварину в 6 разів і об’єму метастазів у 4 рази. Антиметастатичний ефект ФДТ-АЛК супроводжується гальмуванням процесу васкуляризації легеневих метастазів.  5. На підставі патоморфологічних досліджень пухлин встановлено, що ФДТ з 5-АЛК викликає як пряме пошкодження цитоархітектоніки пухлинної тканини, так і опосередкований ефект у вигляді порушень судинної системи пухлин.  6. У тварин з карциномою Льюїс, що були піддані ФДТ-АЛК, встановлено зменшення в крові концентрації фактора росту ендотеліальних клітин (VEGF).  7. Протипухлинний і антиметастатичний ефекти ФДТ з використанням 5-АЛК супроводжуються зміною показників імунологічної реактивності тварин-пухлиноносіїв. При цьому найбільш швидко активуються локальні фактори неспецифічної резистентності, що проявляється ранньою (перші хвилини після опромінення) масивною інфільтрацією пухлини клітинами мієлоцитарної ланки.  8. Встановлена участь в імунній відповіді на ФДТ-АЛК реакцій адаптивного імунітету, про що свідчать посилення інфільтрації пухлин лімфоцитами, відновлення функціонального резерву перитонеальних макрофагів, гальмування пухлиноіндукованої інволюції тимусу та стимуляція проліферативної активності циркулюючих Т-лімфоцитів.  9. Результати проведених досліджень включені в пакет матеріалів, підготовлених для представлення в МОЗ України з метою отримання дозволу на клінічні випробування методу ФДТ злоякісних пухлин із застосуванням нового фотосенсибілізатора 5-АЛК вітчизняного виробництва. | |