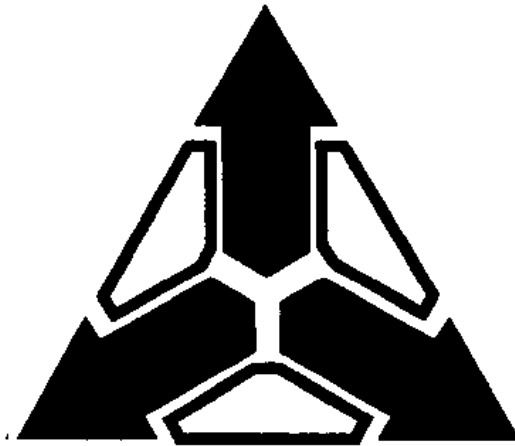


**Міністерство освіти і науки України  
Українська технологічна академія  
Редакція міжнародного науково-технічного журналу "ВОТТП"  
Одеська національна академія зв'язку ім. О.С.Попова  
Білоруський державний університет  
інформатики і радіоелектроніки,  
Національний технічний університет України  
"Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»  
Вінницький національний технічний університет  
National Instruments  
Міжнародне відділення Інституту інженерів  
по електротехніці і радіоелектроніці IEEE**



**ВИМІРЮВАЛЬНА ТА ОБЧИСЛЮВАЛЬНА ТЕХНІКА  
В ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСАХ  
(ВОТТП\_18\_2018)**

**Матеріали  
XVIII- міжнародної науково-технічної конференції**

*8 – 13 червня 2018 р. в м. Одеса (Затока)*

Одеса 2018

В.С. ВОЙЦЕХОВИЧ<sup>1</sup>, С.В. ПАВЛОВ<sup>2</sup>, Н.Т. ПЕТРАШ<sup>1</sup>,  
Ю.А. ПЕТРУШКО<sup>1</sup>, Н.В. ТИТОВА<sup>2</sup>, В.В. ХОЛИН<sup>1</sup>, О.Н. ЧЕПУРНАЯ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ПМВП «Фотоніка Плюс», м. Черкаси, Україна

<sup>2</sup>Вінницький національний технічний університет, м. Вінниця, Україна

## МУЛЬТИСПЕКТРАЛЬНАЯ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ УСТАНОВКА ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

*Аннотация.* Процесс ФДТ многоэтапный или многофазовый и зависит от внутренней насыщенности и протяженности во времени (от долей секунд до десятков суток), а также отличается по кинетике и процессы, насыщающие каждый этап ФДТ. В работе рассматривается повышение эффективности метода фотодинамической терапии на основе разработки лечебно-диагностической установки для опухолевой фотодинамической терапии. При этом вполне обоснованным видится мониторинг параметров компонентов ФДТ в процессе фотодинамического воздействия. Разрабатываемая установка создается на основе сочетания принципов оптического воздействия и оптической диагностики. Установка обеспечивает: оптический контроль кинетики, уровня накопления и контраста накопления ФС в опухолевой зоне; оптический контроль степени оксигенации тканей на всех этапах ФДТ; воздействие на опухоль оптическим излучением с длиной волны, соответствующей пику поглощения применяемого ФС. Итоговый каскад цитотоксических и воспалительных реакций, как и механизм восстановления поврежденных, являются результатом описанных предшествующих этапов или фаз.

*Ключевые слова:* фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, волоконно-оптический канал, оптическое излучение, плотность мощности, оксигенация, флуоресценция.

V.S. VOYTSEHOVICH<sup>1</sup>, S.V. PAVLOV<sup>2</sup>, N.T. PETRASH<sup>1</sup>, YU.A. PETRUSHKO<sup>1</sup>, N.V. TITOVA<sup>2</sup>, V.V. KHOLIN<sup>1</sup>,  
O.M. CHEPURNA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> PSE «Photonica Plus», Cherkasy, Ukraine

<sup>2</sup>Vinnitsia National Technical University, Vinnitsia, Ukraine

## MULTISPECTRAL MEDICAL AND DIAGNOSTIC DEVICE FOR PHOTODYNAMIC THERAPY OF TUMORS

*Annotation.* The growth of cancer in the modern world stimulates the search for new progressive approaches to the solution of cancer problems. In modern oncology, methods of minimally invasive treatment that have a selective effect on pathologically altered tissues are becoming increasingly prevalent. Such methods of treatment of malignant tumors include the method of photodynamic therapy (PDT). The process of PDT is multi-stage or multi-phase and depends on internal saturation and extent in time (from fractions of a second to tens of days), and also differs in kinetics and processes that saturate each stage of PDT. In this work, the efficiency of the photodynamic therapy method is considered on the basis of the development of a medical diagnostic facility for tumor photodynamic therapy. At the same time, it seems reasonable to monitor the parameters of the PDT components in the process of photodynamic action. The system being developed is created on the basis of a combination of the principles of optical action and optical diagnostics. The device provides: optical control of the kinetics, level of accumulation and contrast of accumulation of PS in the tumor zone; optical control of the degree of tissue oxygenation at all stages of PDT; the effect on the tumor by optical radiation with a wavelength corresponding to the absorption peak of the applied FS. Optical radiation from laser emitters to the tumor zone is transmitted by means of optical fibers (OB). In the same way, fluorescence radiation and inverse diffuse reflected radiation are also delivered to the photodetectors. The hardware ends of all OBs are designed in the form of plugs for unified optical connectors, which provide detachable connection to standard outlets of laser emitters and photodetectors. The length of optical fibers is superimposed mainly on operational limitations. Typically - a few meters, sufficient to remove the block part of the installation from the area of exposure to PDT. The resulting cascade of cytotoxic and inflammatory reactions, as well as the mechanism of damage repair, are the result of the described previous stages or phases.

*Key words:* photodynamic therapy, photosensitizer, fiber-optic channel, optical radiation, power density, oxygenation, fluorescence.

### Актуальность.

Рост раковых заболеваний в современном мире стимулирует поиск новых прогрессивных подходов к решению онкологических проблем. В современной онкологии все большее распространение получают методы малоинвазивного лечения, которые имеют селективное действие на патологически измененные ткани. К таким методам лечения злокачественных опухолей можно отнести метод фотодинамической терапии (ФДТ). Процедура ФДТ заключается в следующем: после введения фоточувствительного вещества - фотосенсибилизатора (ФС), который избирательно накапливается в опухолевых тканях, проводится их облучения оптическим (чаще всего лазерным) излучением с длиной волны, соответствующей пику поглощения ФС. Одной из главных особенностей метода является возможность совмещения диагностики и лечения онкологических заболеваний в пределах одной процедуры.

### Метод

В основе фотодинамической терапии (ФДТ) лежит явление усиления цитотоксичности фоточувствительных веществ (фотосенсибилизаторов) под воздействием излучения оптического диапазона [1-3]. Фотодинамическая терапия – это комплексный многокомпонентный метод. Каждый компонент ФДТ

занимает свое место и выполняет свою функцию. Отдельные параметры компонентов ФДТ могут изменяться в широком динамическом диапазоне. В случае отсутствия какого либо компонента ФДТ либо неоптимальных параметров компонента ожидаемый эффект фотодинамической терапии не достигается.

Процесс ФДТ многоэтапный или многофазовый и зависит от внутренней насыщенности и протяженности во времени (от долей секунд до десятков суток), а также отличается по кинетике и процессы, насыщающие каждый этап ФДТ. При этом вполне обоснованным видится мониторинг параметров компонентов ФДТ в процессе фотодинамического воздействия.

Общая эффективность лечением методом ФДТ достигает 90-95%, в том числе полная резорбция опухолей 55-60%. Плотность мощности, которая попадает в зону опухоли должна соответствовать общим требованиям эффективного проведения ФДТ (от 300 мВт/см<sup>2</sup>). Однако, в случае облучения опухолей большого размера, возникает необходимость увеличения мощности лазера. С увеличением мощности в свою очередь растут энергетические затраты и стоимость прибора.

**Цель работы.** Повышение эффективности метода фотодинамической терапии на основе разработки лечебно-диагностической установки для опухолевой фотодинамической терапии.

### Материалы и практическая реализация.

Разрабатываемая установка создается на основе сочетания принципов оптического воздействия и оптической диагностики. Установка обеспечивает:

- оптический контроль кинетики, уровня накопления и контраста накопления ФС в опухолевой зоне,
- оптический контроль степени оксигинации тканей на всех этапах ФДТ,
- воздействие на опухоль оптическим излучением с длиной волны, соответствующей пику поглощения применяемого ФС.

Функциональная схема разрабатываемой установки приведена на рис.1 в основе которой реализованы новые критерии реализации оптического, процессорного и волоконно-оптического блоков.

Оптический блок установки состоит из 4 лазерных излучателей (ЛИ) и 4 фотоприемников (ФП). Излучатель ЛИ1 с длиной волны излучения соответствующей пику поглощения используемого ФС стимулирует фотодинамическую реакцию. Излучатель ЛИ2 с длиной волны излучения в пределах полосы Соре (405-410 нм) предназначен для возбуждения флуоресценции ФС. Излучатели ЛИ3 и ЛИ4 обеспечивают контроль степени оксигинации тканей в зоне опухоли.

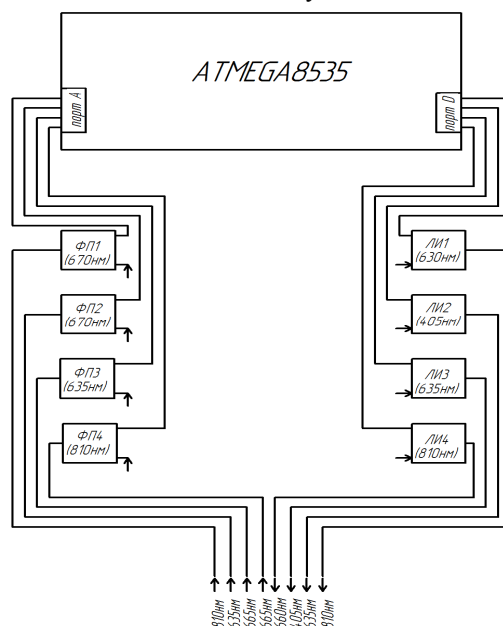


Рис1. Функциональная схема разрабатываемой установки

Приемники ФП1 и ФП2 регистрируют излучение флуоресценции опухолевого и смежного с ним участка биологической зоны соответственно. Приемники ФП3 и ФП4 регистрируют обратное диффузное отраженное опухолевой тканью излучение [ 4 ].

Управление процессами диагностики и воздействия при ФДТ в установке осуществляется с помощью микроконтроллера. Используется микроконтроллер семейства Mega фирмы Microchip Technology ATMEGA 8535. Он изготавливается по малопотребляющей КМОП-технологии, которая в сочетании с усовершенствованной RISC-архитектурой позволяет достичь лучшего соотношения быстродействия/энергопотребление. Процессор имеет аналоговый порт А с 8 независимыми входами, на которые приходят сигналы от фотоприемников ФП. Лазерные излучатели управляются обработанными микроконтроллером сигналами через порт D [1-4, 7].

Оптическое излучение от лазерных излучателей к зоне опухоли передается с помощью оптических волокон (ОВ). Таким же способом доставляется к фотоприемникам и излучение флуоресценции и обратное диффузное отраженное излучение. Аппаратные концы всех ОВ оформлены в виде вилок унифицированных оптических соединителей, обеспечивающих разъемное подключение к штатным розеткам лазерных излучателей и фотоприемников. На длину оптических волокон накладываются в основном эксплуатационные ограничения. Как правило – это несколько метров, достаточных для удаления блочной части установки от зоны воздействия при ФДТ. На определенном расстоянии от ЛИ и ФП отдельные волокна объединяются в упаковку, “одеваются” в защитную оболочку, иными словами оформляются в виде многоволоконного оптического кабеля. На выходном (дистальном) конце волокна организовываются в пространстве в соответствие с рис.2.

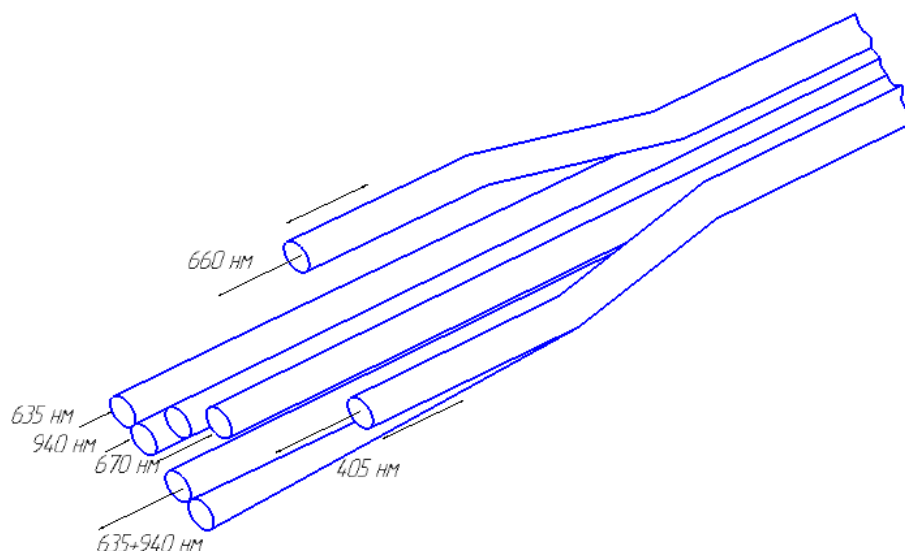


Рис.2. Реализация волоконно-оптического блока

Временные диаграммы одного из возможных вариантов функционирования установки, адаптированной под ФС хлоринового ряда «Фотолон», приведены на рис.3

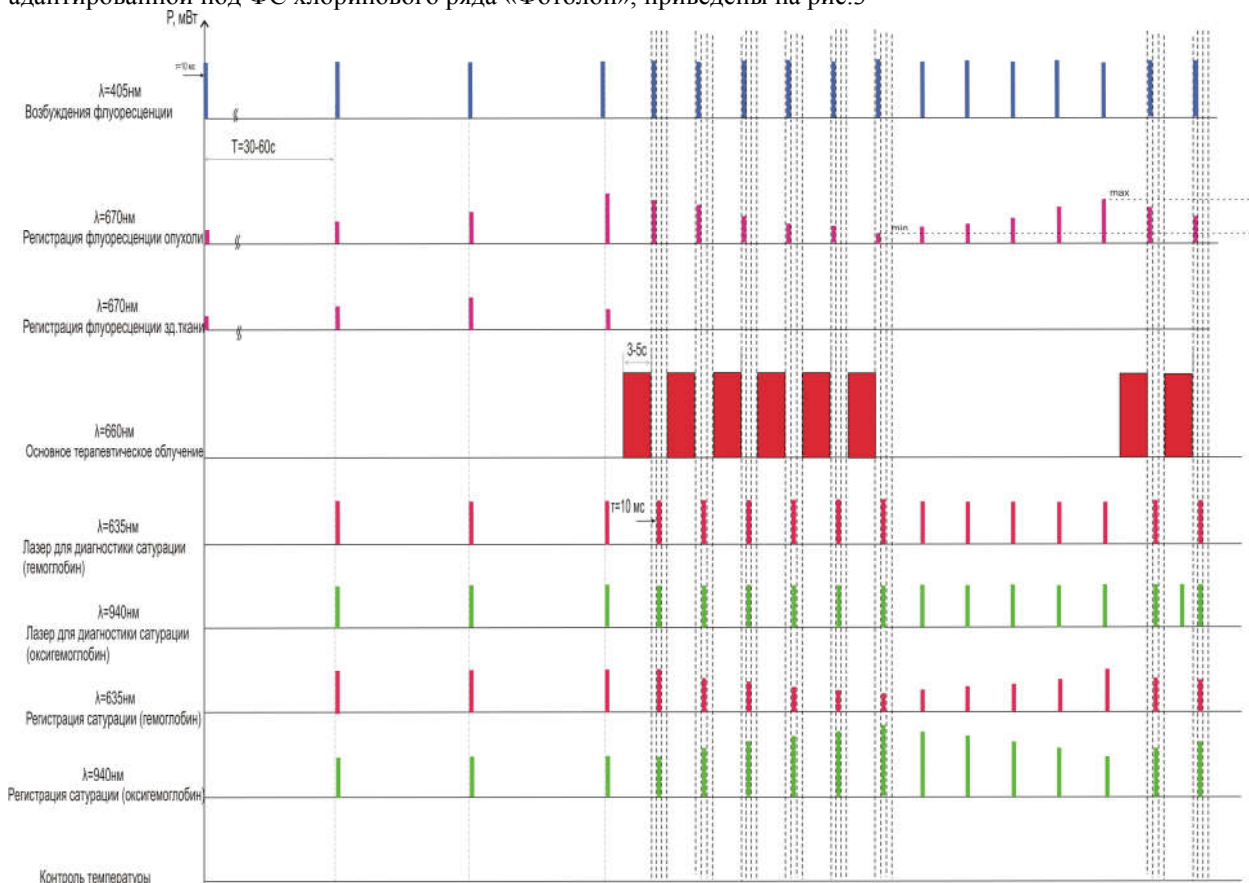


Рис.3 Временные диаграммы одного из возможных вариантов функционирования установки

### Методика исследования.

При этом предлагается следующий порядок работы.

Через некоторое время после начала внутривенного введения ФС (10-30 мин. в зависимости от типа, размеров и локализации опухоли и т.п.) совмещают дистальный конец волоконно-оптического блока (оптического кабеля) с патологической зоной. ЛИ2 и ЛИ1 включают в непрерывном слабоинтенсивном режиме пилотирования. Путем перемещения дистального конца оптического кабеля и отдельных оптических волокон от ЛИ1 и ЛИ2 относительно опухолевой зоны, обеспечивают вписывание последней в световое пятно ЛИ1 с минимальным запасом по диаметру. Вписывание опухолевой зоны в световое пятно лазерного излучателя ЛИ2 выполняется с большим диаметром, достаточным для попадания оптического волокна к ФП2 на смежный с опухолью участок здоровой ткани.

После завершения процесса совмещения дистального конца оптического кабеля с опухолевой зоной на микроконтроллер поступает команда о начале управляемого оптического воздействия. От ЛИ2 на опухоль через предварительно сориентированное оптическое волокно попадает излучение возбуждения флуоресценции (длина волны 405 нм, длительность 10-20 мс, период повторения 30-60 с). Через оптические волокна излучение флуоресценции опухолевой зоны и смежного участка здоровой ткани приходят на входы ФП1 и ФП2, а после оптоэлектронного преобразования и предварительного усиления – на аналоговый вход микроконтроллера.

С небольшим интервалом после завершения воздействия ЛИ2 с той же длительностью и периодом повторения включаются (одновременно либо с небольшим сдвигом по времени) ЛИ3 и ЛИ4. Лазерный излучатель ЛИ1, запускающий фотодинамическую реакцию, включается процессором при условии прекращения роста сигнала от ФП1 и максимального соотношения сигналов ФП1 и ФП2. ЛИ1 воздействует на опухолевую зону с соответствующей эффективной фотодинамической реакции плотностью мощности. Время излучения – 3-5 с. После выключения ЛИ1 процессор последовательно включает ЛИ2, ЛИ3 и ЛИ4.

### Выводы.

Таким образом, на основе данных рекомендаций можно спрогнозировать решение технических задач реализации фотоприемников (прежде всего для контроля степени оксигинации тканей) в предлагаемой установке. Вместе с тем, достаточное быстродействие, конструктивная и системная трансформируемость (усечение или расширение), возможность и покасадной, и комплексной оптимизации, делают мультиспектральную лечебно-диагностическую установку для фотодинамической терапии опухолей инвестиционно, технически, функционально и инвестиционно привлекательной.

### Литература

1. Ispolzovanie spertroskopii obratnogo diffuznogo otrazeniya sveta dlya monitoring sostoyania tkaney pro photodynamicheskoi terapii / [A.A. Stratonnikov, G.A. Meerovich, A.V. Ryabova.]. // *Kvantovaya electronica*. – 2006. – №36 (12). – 1103 p.
2. Doslidzhennya ta rozrobka novikh metodiv sodержaniya fotodinamichnoy terapii z vikoristannyam laser viprominyuvannya / S.V. Pavlov, S.E. Tuzhansky, V.V. Holin, O.M. Chepurna, V.S. Wojciechowicz, O.S. Камінський, A.M. Sakhno, V.D. Popov, S.O. Magdebourg, I.O. Shtone, M.F. Gamaliya // *Photobiological. Photomed.* - 2014. - №1-2. - P. 101-104. - ISSN 2076-0612.
3. *Photodynamicheskaya terapia / pod red. M.P. Goldmana; red. Serii Dz. S. Douver pri uchastii M. Alama; per. S angl. pod obshei red. Vassarionova.* – М.: ООО «Rid Elsiver», 2010. - 196 с.
4. *Photodynamicheskaya terapia. Photolonmiopicheskoy makulopatii/ [A. A. Dalidovich, L.N. Marchenko, A.S. Fedulov I dr.].* – Minsk: Paradoks, 2012. – 224 s.
5. *Photon - a new means for photodynamic therapy / T. V. Truhacheva, S. V. Shlyakhtin, G. A. Isakov, Yu. P. Istomin.* - Minsk: RUE "Belmedpreparaty", 2009. - 64 p.
6. *Eksperimentalnie I klinicheskie aspekti photodynamicheskoy terapii: materialy nauchno-practicheskogo seminaru.* – Cherkasy, vertikal, 2013.-128 s.
7. Vladimir V. Kholin, Oksana M. Chepurna, Sergii Pavlov et al. Methods and fiber optics spectrometry system for control of photosensitizer in tissue during photodynamic therapy, *Proc. SPIE* 10031, *Photonics Applications in Astronomy, Communications, Industry, and High-Energy Physics Experiments* 2016, 1003138 (September 28, 2016).
8. Ronald Rovira; Marcia M. Bayas; Sergey V. Pavlov; Tatiana I. Kozlovskaya; Piotr Kisała, et al. Application of a modified evolutionary algorithm for the optimization of data acquisition to improve the accuracy of a video-polarimetric system, *Proc. SPIE* 9816, *Optical Fibers and Their Applications* 2015, 981619 (December 18, 2015)
9. Oksana Chepurna; Irina Shton; Vladimir Kholin; Valerii Voytsehovich; Viacheslav Popov, et al. Photodynamic therapy with laser scanning mode of tumor irradiation, *Proc. SPIE* 9816, *Optical Fibers and Their Applications* 2015, 98161F (December 18, 2015); doi:10.1117/12.2229030
10. *Methods of Processing Video Polarimetry Information Based on Least-Squares and Fourier Analysis // RH Rovira, SV Pavlov, OS Kaminski, MM Bayas - Middle-East Journal of Scientific Research, T. 16 (9), 1201-1204 2013. – P.1201-1204.*