

## ЗАСТОСУВАННЯ ФОТОДИНАМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ЛІКУВАННІ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРИВАНЬ

Вінницький національний технічний університет

Анотація. В роботі приведено методику та результати лікування онкологічних захворювань за допомогою фотодинамічної терапії.

Ключові слова: фотодинамічна терапія, фотосенсибілізатор, лазерне випромінювання.

S.V. PAVLOV, A.S. KAMINSKY, V.V. HOLIN, ROVIRA R.

## THE USE OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF CANCER

Vinnitsa National Technical University

Annotation. In this paper, given the methodology and results of cancer treatment using photodynamic therapy.

Keywords: photodynamic, therapy photosensitizer, laser radiation.

**Вступ.** Проблема онкологічних захворювань займає значне місце в сучасній медицині. Рак є однією з основних причин смертності у світі. В останні роки концепцією клінічної та експериментальної онкології є органозберігаюче лікування пухлин. Арсенал методів, що дозволяє проводити органозберігаюче лікування розширився завдяки принципово новому методу лікування – фотодинамічній терапії. Дана терапія базується на деструкції злоякісних новоутворень у результаті виникнення ряду фотохімічних реакцій при впливі різних видів світлового випромінювання певної довжини хвилі та лікарського препарату – фотосенсибілізатора, що вибірково накопичується в пухлинній тканині. Ефективність фотодинамічного пошкодження сенсibilізованої клітини визначається внутрішньоклітинною концентрацією фотосенсибілізатора, його локалізацією в клітині та фотохімічною активністю системи «фотосенсибілізатор-світло-кисень», а в кінцевому результаті – квантовим вивільненням генерації синглетного кисню чи реактивною здатністю вільних радикалів.

Фотодинамічна терапія — це метод лікування раку, який включає в себе поєднання спеціальних препаратів (фотосенсибілізаторів) і світла з хвилями певної довжини. Фотосенсибілізатори, які мають властивість накопичуватися в пухлині, вводять внутрішньовенно або дають пацієнтові перорально. При поєднанні світла з хвилями певної довжини, фотосенсибілізатори виробляють особливу форму кисню, яка руйнує ракові клітини.

В основі ФДТ лежить явище підсилення цитотоксичності деяких речовин, так званих фотосенсибілізаторів (ФС), під дією випромінювання оптичного діапазону. Щоб органічна речовина була фотосенсибілізатором, його молекула обов'язково повинна мати в своєму складі хромофорну групу атомів, яка може поглинути світло видимої або ближньої ультрафіолетової області спектру.

Механізм протипухлинної дії ФДТ складний, і неповністю вивчений. Припускають, що поглинання енергії світла молекулою ФС переводить його з електронного початкового стану (1PS) в триплетний стан (1PS\*), тобто на більш високий енергетичний рівень. Збуджені молекули ФС швидко повертаються в попередній стан, передаючи при цьому енергію іншим молекулам або випромінюючи кванти флуоресценції.

Коли надлишкова енергія збудженого ФС передається молекулам біологічних тканин (реакції 2-го типу), утворюється високо реактивний синглетний кисень, який взаємодіє з протеїнами, нуклеїновими кислотами і ліпідними мембранами клітин, викликаючи їх загибель. В процесі реакцій 1-го типу молекула збудженого ФС безпосередньо взаємодіє з субстратом клітини, передаючи свою енергію іншим з'єднанням. В результаті можуть утворюватись супероксид, гідроксил та інші вільні радикали. Ці високооктанові молекули викликають пошкодження клітинних структур і приводять до апоптозу або некрозу клітин.

Поглинувши квант світла, молекула отримує додаткову енергію і переходить в збуджений стан. При цьому один з двох електронів, що знаходиться на верхній заповненій молекулярній орбіталі, переходить на вищий енергетичний рівень. В залежності від того, як орієнтовані спіни цих двох електронів, стани називають синглетними або триплетними. Поглинувши квант енергії молекула переходить із основного стану в синглетний збуджений стан. В такому стані вона може перебувати не більше декількох мікросекунд, а іноді навіть не більше наносекунд. Далі можуть відбуватись процеси з такими фізичними механізмами. Молекула може випромінити квант світла з іншою довжиною хвилі, це явище називають флуоресценцією. Можливе розсіяння енергії молекулою з подальшим перетворенням її в тепло, або навіть дисоціація молекули. Але є ще один механізм, і, як правило, він реалізується в фотосенсибілізаторах – це перехід в триплетний стан. Триплетний стан характеризується часом життя порядку сотих або тисячних секунди, хоча в особливих умовах, наприклад в замороженому розчині, молекула може знаходитись в триплетному стані декілька секунд або навіть десятки секунд. При переході в триплетний стан теж можливі декілька механізмів: теплове розсіювання енергії та фосфоресценція. Найбільший інтерес являють ті реакції, які

приводять до утворення вільних радикалів та активних форм кисню. Наприклад, збуджений сенсibilізатор може відірвати атом водню від молекули білка. Білкова молекула перетворюється в радикал і починається ланцюг окислювальних реакцій. Далі молекула фотосенсibilізатора передає атом водню іншим молекулам і відновлюється до початкового нейтрального стану з можливістю поглинання наступного кванта світла.

**Мета і задачі дослідження.** Метою нашої роботи було впровадження фотодинамічної терапії в лікування пацієнтів в Вінницькому обласному клінічному онкологічному диспансері.

Ефективність ФДТ залежить від багаточисленних факторів і визначається фотофізичними і хімічними властивостями ФС. Спектр поглинання ФС визначає оптимальну для проведення ФДТ з даним препаратом довжину хвилі, що відповідає як правило максимуму поглинання ФС. Глибина ефективного проникнення лазерного випромінювання залежить від довжини хвилі, а також оптичних властивостей біологічної тканини. Ключовим фактором в ФДТ являється здатність ФС локалізуватись переважно в патологічно змінених тканинах з мінімальним накопиченням в оточуючих здорових тканинах. Ефективність ФДТ також залежить від типу ФС, його хімічної структури (гідрофільної, ліпофільної або амфіфільної), концентрації в тканині мішені, ступеня оксигенації тканин. Внутрішньоклітинна локалізація ФС виявляє вплив на характер клітинного пошкодження, при цьому мітохондріальна локалізація в більшому ступені приводить до апоптозу, тоді як локалізація в плазматичних мембранах або лізомах частіше всього викликає некроз. Вважалося, що кінцева ефективність ФДТ визначається концентрацією ФС в тканині-мішені, і що максимальний ступінь пошкодження досягається при опроміненні пухлини в момент часу, коли спостерігається максимальне накопичення ФС в патологічному центрі в порівнянні з оточуючими здоровими тканинами. Однак дослідження показують, що визначальне значення, крім прямого цитотоксичної дії, грає протисудинна дія ФДТ. Після ФДТ відбувається оклюзія судин в зоні дії, що приводить до гіпоксії та порушенню трофіки пухлинної тканини. Порушення перфузії з наступним гіпоксемічним некрозом являється важливим варіантом клітинної загибелі поряд з прямим пошкодженням клітинних структур, і часто, визначає безрецидивну виживаємість хворих.

**Матеріали і методи.** В період з липня по листопад 2012 року в Вінницькому обласному клінічному онкологічному диспансері проліковано шляхом проведення фотодинамічної терапії 10 хворих. ФДТ проводилась апаратом “ХІРУРГ–М” за допомогою випромінювання з довжиною хвилі 660 нм та потужністю 2 Вт. В якості фотосенсibilізатора був використаний “фотолон”. Апарат “ХІРУРГ–М” призначений для виконання широкого спектру хірургічних маніпуляцій, мета яких вапоризація (пошарове видалення біологічних тканин); корекція форми і об’єму здорових тканин з естетичною та лікувальною метою; коагуляція біотканин; розсічення біотканин; силова термотерапія. Переваги застосування лазерного пристрою полягає в малотравматичності, адже точний, строго дозований вплив лазерного випромінювання забезпечує мінімальне пошкодження навколишніх тканин; надійному гемостазі – за рахунок коагуляції крові на стінках розрізу лазерні операції практично безкровні. Крім того лазерні операції менш болючі для пацієнта, ніж традиційні втручання; інколи анестезія не потрібна або достатньо тільки місцевої анестезії. Оскільки максимум поглинання фотосенсibilізатора припадає на 400 нм та 660 нм, то доцільно при лікуванні застосовувати саме ці довжини хвиль.

**Результати.** При лікуванні поєднувались методи традиційного лікування, як наприклад поліхіміотерапія та імунотерапія, хірургічне втручання та ФДТ. Лікування із застосуванням фотодинамічної терапії проводили для пацієнтів з такими захворюваннями: меланома шкіри, рак прямої кишки та статевих органів, рак легенів. На грудень 2013 року у пролікованих хворих ознак продовження хвороби і метастазування не виявлено. Пацієнти знаходяться на постійному диспансерному обліку. При лікуванні поєднувались методи традиційного лікування, як наприклад поліхіміотерапія та імунотерапія, хірургічне втручання та ФДТ.

**Висновок.** Аналіз сучасних тенденцій новітніх методів діагностики та лікування в онкології показує, що в більшості випадків на перше місце сьогодні виходять методи, які мінімізують інвазивність, фармакохіміям та фізично небажані впливи на організм пацієнта. Метод ФДТ відрізняється від традиційних методів лікування злоякісних пухлин (хірургічної операції, променевої та хіміотерапії) високою вибірковістю впливу, відсутністю ризику хірургічного втручання, тяжких місцевих та системних ускладнень лікування, можливістю багатократного повторення при необхідності лікувального сеансу і поєднанням в одній процедурі флуоресцентної діагностики і терапевтичного впливу. Незважаючи на те, що метод ФДТ застосовується в клінічній практиці вже більше 25 років, актуальним залишається питання оптимізації цього методу і пошуку шляхів підвищення його ефективності. Застосовуваний в лікуванні препарат має ряд переваг в порівнянні зі своїми найближчими аналогами. Таким чином, при лікуванні хворих, у яких не можливо проведення оперативного лікування курсу променевої терапії або курсу ПХТ в зв'язку з важкою важкої супутньої патології або відсутності згоди хворого на великий об'єм операції, фотодинамічну терапію слід розглядати, як альтернативний метод лікування.

#### Література

1. Triesscheijn M., Ruevekamp M., Aalders M. et. al. Outcome of mTHPC mediated photodynamik therapy is primarily determined by the varcular response. *Photochem Photobiol* 2005; 81: 1161-1167

#### References

1. Triesscheijn M., Ruevekamp M., Aalders M. et. al. Outcome of mTHPC mediated photodynamik therapy is primarily determined by the varcular response. *Photochem Photobiol* 2005; 81: 1161-1167.