

## Прилади і системи біомедичних технологій

УДК 617.55-089-78

### ФОТОДИНАМІЧНА ТЕРАПІЯ: ФІЗИЧНІ ОСНОВИ, ПРОБЛЕМАТИКА

*Терещенко С.В., Національний технічний університет України "Київський політехнічний інститут", м. Київ, Україна*

*У роботі проведено аналіз одного з найперспективніших методів лікування онкологічних захворювань – фотодинамічної терапії (ФДТ) та основні фізичні особливості процесу. Підкреслюється, що головним фактором, який впливає на знищення злякисних новоутворень, є синглетний кисень*

#### **Вступ. Постановка проблеми**

Певні хімічні речовини під дією світла можуть викликати біологічні реакції в живому організмі. Експерименти по використанню барвників і світла для руйнування мікроорганізмів, проведені ще на початку 20 століття, лягли в основу методу фотодинамічної терапії (ФДТ). Основна мета всіх проведених у цій області досліджень - знищення злякисних тканин без збитку для здорових.

Наразі ФДТ можна віднести до найбільш перспективних методів лікування онкологічних захворювань. Цей метод, що на сьогодні має у світі бурхливий розвиток, є принципово новим лікувальним методом в онкології, який базується на здатності фотосенсибілізаторів (ФС) селективно накопичуватись в біотканинах пухлин і при локальному впливі оптичного опромінювання визначеної довжини хвилі генерувати синглетний кисень чи вільні радикали, котрі містять кисень, що спричиняють загибель злякисних новоутворень.

ФДТ можна назвати "холодним" фотохімічним процесом, тому що в ньому не відбувається термічного ушкодження тканини. Метод ФДТ має переваги перед традиційною променевою терапією раку: висока вибірковість ураження тканини пухлини, відсутність важких місцевих і системних ускладнень. Завдяки цьому, він може бути використаний навіть у тих випадках, коли хірургічне втручання є протипоказаним. Серед побічних ефектів ФДТ можна відзначити світлочутливість, термін якої коливається від 2 днів до 11 місяців у залежності від типу ФС, що використовуюється. Безсумнівною перевагою методу є те, що його одночасно можна застосовувати і для діагностування патологічних вогнищ, і границь поширення пухлини, у тому числі і підслизової. Ефективність ФДТ є надзвичайно високою – позитивні результати досягаються у більш ніж 90% випадків. Причому повне знищення пухлини спостерігається більш ніж у половини хворих [1].

З огляду на нагальну потребу впровадження ФДТ у клінічну практику в Україні пропонується аналіз, присвячений фізичним аспектам протікання процесу при використанні цього перспективного методу для лікування пухлин.

#### **Фізичні аспекти ФДТ**

Розвиток методу фотодинамічної терапії в ефективну клінічну методику вимагає в першу чергу спрямування зусиль на розробку фізико-математичної

моделі процесу ФДТ, яка б дозволила ще на стадії доклінічного планування операції оцінити можливі результати та наслідки фотодеструкції біотканин. Загальні проблеми щодо цього висвітлено у [2], в даній же роботі розглянуто проблеми, пов'язані з фотосенсибілізатором та фізико-хімічними аспектами протікання процесу ФДТ. Базова ідея процесу ФДТ зображена на рис. 1 [3]:

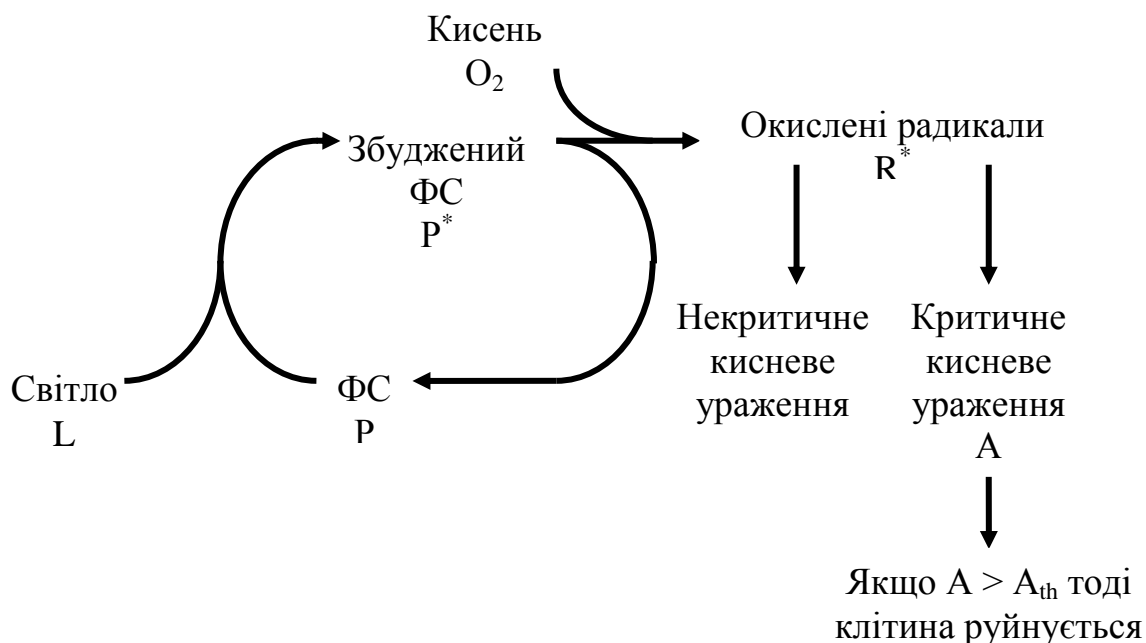
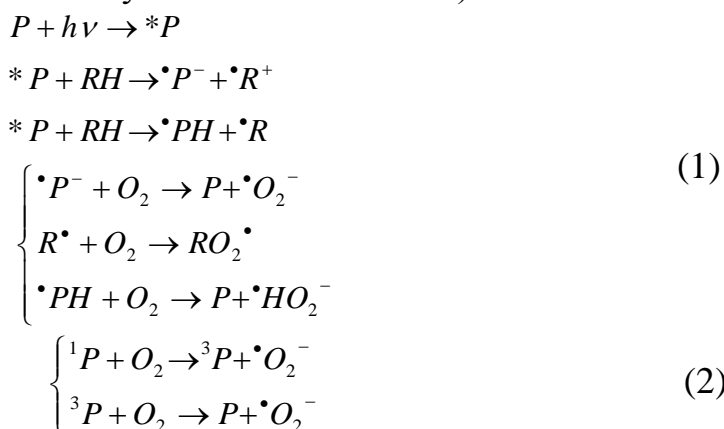


Рисунок 1 – Схематична діаграма ФДТ

Фотодинамічний ефект залежить від кількості доставленого до біотканини світла (L), кількості накопиченого у тканині ФС (P), кількості кисню (O<sub>2</sub>) у тканині. Поглинене світло перетворює фотосенсибілізатор в активовану його модифікацію (P\*). Збуджений ФС вступає в фотохімічні реакції першого або другого типу з киснем, що призводить до утворення окислених радикалів (R\*, в основному синглетного кисню):



де P – фотосенсибілізатор; \*P – збуджений ФС; <sup>1</sup>P, <sup>3</sup>P – синглетний та триплетний стан фотосенсибілізатора відповідно; RH – речовина; O<sub>2</sub> – кисень;

$O_2^-$  – синглетний кисень;  $\bullet$  – знак радикала.

Частина цих радикалів атакує клітини і є причиною акумулювання кисневого ураження (А). У випадку, коли акумульоване ураження перевищить порогове значення ( $A > A_{th}$ ), має місце руйнація клітини.

Процес фотосенсибілізації на молекулярно-енергетичному рівні при різноманітних шляхах протікання процесу фотосенсибілізації наглядно демонструє діаграма Яблонського (Рис. 2) [4]:

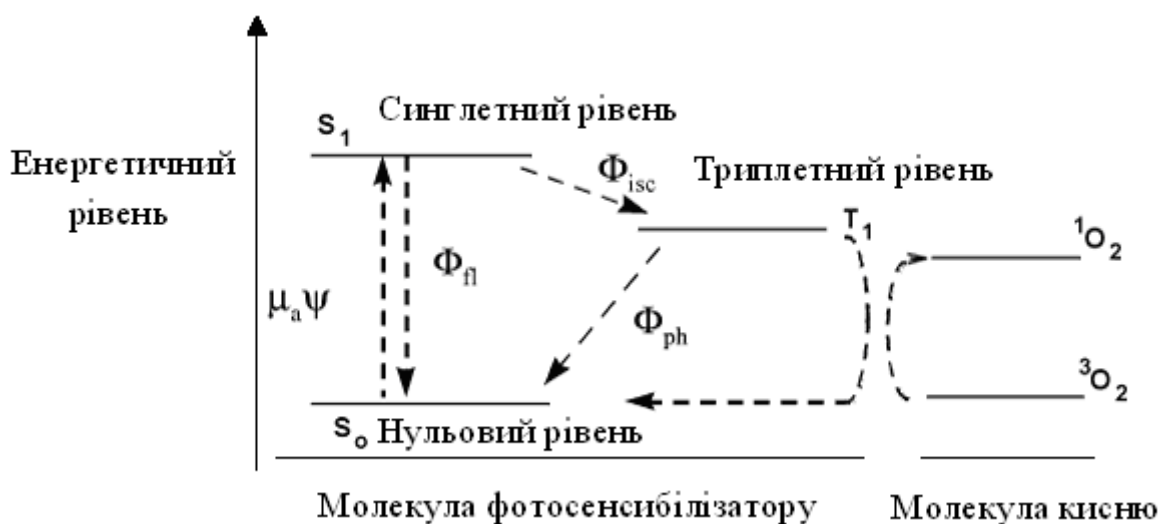


Рисунок 2 – Діаграма Яблонського

Квант світла, що взаємодіє з молекулою фотосенсибілізатора, переводить її з основного енергетичного стану  $S_0$  у синглетний збуджений стан  $S_1$ . Останній може дезактивуватися двома шляхами з ймовірностями, що є фізичними константами для даної молекули ФС, а саме:

1. Випромінювання молекулою ФС кванта світла флуоресценції  $\Phi_{fl}$  супроводжується переходом в основний стан  $S_0$  з ймовірністю, пропорційною добутку коефіцієнтів поглинання та опроміненості ( $\mu_a \psi$ ). Цей процес дуже швидкий, порядку  $10^3$ - $10^{10}$   $s^{-1}$ . Вважається, що ФС при цьому процесі не виконує фотодинамічної дії (ФД), однак дані по гасінню флуоресценції порфіринів атмосферним  $O_2$  у розчинах показують, що синглетний стан ФС може бути також джерелом синглетного кисню (СК). Ефективність гасіння синглетів визначається особливостями хімічної структури молекули ФС.

2. Квантовий перехід у триплетний стан  $\Phi_{isc}$ , після чого можливі 4 ймовірнісні процеси:

- а) випуск кванта фосфорисценції  $\Phi_{ph}$  і перехід в основний стан;
- б) пряма безвипромінювальна дезактивація енергії збудженого триплетного стану молекули ФС в основний стан;
- в) утворення СК за рахунок гасіння молекулярним  $O_2$  збудженого триплету молекули ФС; синглетний кисень, що утворюється, «використовує» свою енергію збудження на запуск ланцюгових реакцій фотоокислювання

субстрату – цей шлях передачі енергії зветься фотохімічними реакціями 2-го типу (2) і саме йому більшість дослідників призначають основну роль у фотодеструкції;

г) міграція енергії на молекули, що оточують ФС (запуск свободнорадикальних процесів фотоокислювання білків, ліпідів, амінокислот); цей вид взаємодії прийнято називати, фотохімічними реакціями 1-го типу (1); очевидно, ФС, що працюють за цим механізмом, можна виділити в окрему групу, а специфіка механізмів їхньої фотодинамічної дії заслуговує окремого, а, можливо, і індивідуального розгляду.

### Параметри процесу ФДТ

Загальну схему застосування методу ФДТ можна пояснити рис. 3 [5].

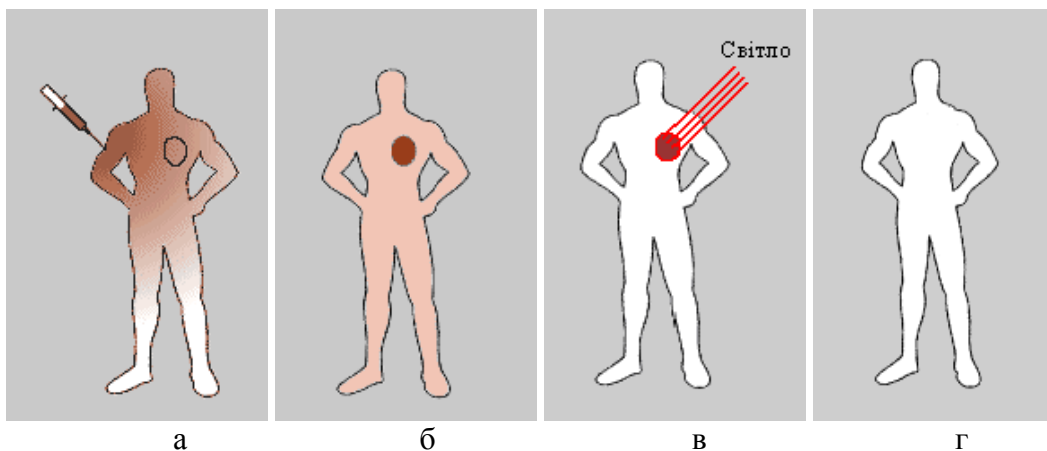


Рисунок 3 – Методика процесу фотодинамічної терапії

- пацієнту вводиться фотосенсибілізатор дозою  $d$ , внутрішньовенно або перорально (рис. 3а);
- витримується певний термін часу ( $\Delta t$ ), впродовж якого препарат накопичується в злоякісних новоутвореннях та виводиться природнім шляхом із здорових біотканин (рис. 3б);
- здійснюється опромінювання уражених ділянок світлом (рис. 3в) при наступних параметрах: довжина хвилі –  $\Delta\lambda$ , енергетична опромінюваність –  $E$ , енергетична (фотодинамічна) доза –  $W (D)$ , тривалість опромінювання –  $T$ ;
- як результат має місце фотодинамічна руйнація пухлини (рис. 3г).

Вихідні параметри процесу фотодинамічної терапії:

- $\Delta\lambda$  – довжина хвилі випромінювання джерела світла (нм). Цей параметр напряму залежить від спектру поглинання фотосенсибілізатору і бажано, щоб він відповідав максимуму його поглинання. Звичайно цей параметр варіюється приблизно від 600 до 800 нм.
- $d$  – доза ФС (мг на кг маси тіла пацієнта). Параметр суттєво залежить від типу ФС та методу його введення до організму пацієнта.
- $\Delta t$  – проміжок часу між введенням фотосенсибілізатору і початком опромінювання (години), який необхідний для накопичення ФС у злоякісних новоутвореннях і виведення його з нормальних тканин.

•  $E$  – щільність потоку випромінювання на поверхні біотканини ( $\text{мВт}/\text{см}^2$ ). Значення цього параметру залежить від типу ФС, що використовується, та оптичних властивостей біотканин. Щільність потоку випромінювання звичайно лежить в межах від 50 до 200  $\text{мВт}/\text{см}^2$ .

•  $T$  – тривалість ФДТ процедури або світлова експозиція (хвилини). Як і попередні параметри, він в значній мірі залежить від типу ФС. Значення експозиції при ФДТ – 5 до 30 хвилин.

•  $W(D)$  – енергетична (фотодинамічна) доза ( $\text{Дж}/\text{см}^2$ , Фотон/г). Визначення фотодинамічної дози є центральною концепцією при плануванні фотодеструкції.

Крім перерахованих параметрів при розрахунку ФД дози також необхідно знати геометричні та оптичні властивості біотканин, як нормальних, так і патологічних, а саме: коефіцієнт заломлення  $n$ ; коефіцієнт абсорбції  $\mu_a$ ; коефіцієнт розсіювання –  $\mu_s$ ; фактор анізотропії  $g$ ; густина тканини  $\rho$ . Геометричні параметри та оптичні характеристики системи доставки оптичного випромінювання до біотканини, що підлягає фотодинамічній деструкції, також мають суттєве значення при виборі конкретної схеми процесу ФДТ та визначенні фотодинамічної дози.

### Обговорення та висновки

Розгляд фізичних аспектів фотодинамічної терапії дозволяє зробити висновок щодо неоднозначності протікання процесу ФДТ з використанням різних фотосенсибілізаторів та їх ключову роль в цьому процесі. Вибір конкретного типу ФС впливає на параметри процесу ФДТ ( $\Delta t$ ,  $\Delta \lambda$ ,  $E$ ,  $W$ ,  $T$ ) та безпосередньо визначає фотодинамічну дозу ( $D$ ). Визначення фотодинамічної дози є центральним моментом при плануванні фотодеструкції злоякісних новоутворень з застосуванням конкретного фотосенсибілізатору [2].

Для досягнення зазначеної мети автор вважає за необхідне:

1) детальне вивчення властивостей існуючих та перспективних ФС з урахуванням математичного апарату, розробленого на даний момент для описання процесу ФДТ;

2) розробку математичної моделі ФДТ з урахуванням оптичних властивостей біотканин, взаємодії світла як з біооб'єктами, так і з ФС;

3) розробку певного результуючого коефіцієнту, для комплексної оцінки фотодинамічного ефекту, що дозволить створити більш універсальні методики математичних розрахунків;

4) вдосконалення методик розрахунку фотодинамічної дози.

Запропонований аналіз фізико-хімічних основ процесу фотодинамічної терапії може бути корисний при вдосконаленні фізико-математичних моделей, що описують даний процес. Врахування зазначених особливостей може сприяти визначенню оптимальної фотодинамічної дози та допоможе уникнути в подальшому помилок при перенесенні готових методик на інші фотосенсибілізатори, а також при застосуванні ФДТ для різних типів пухлин.

### Література

1. Странадко Е.Ф., Новая лазерная технология лечения рака без операции. Фотодинамическая терапия // Восьмая Международная научно-практическая конференция по квантовой медицине, 17-18 ноября 2001 г. Сб. статей. – М.: 2002. –С. 219.
2. Терещенко С.В., Денисов М.О. Алгоритмічно-апаратна реалізація процесу ФДТ // Вісник НТУУ “КПІ”. Серія Приладобудування. – 2003. – Вип.. 26. – С. 117-123.
3. Updated Jan 17, 1998 by Steven L. Jacques, Ph.D., Oregon Medical Laser Center, <http://omlc.ogi.edu/pdt/PDTmath/index.html>.
4. Brian W.Pogue, Biomedical Photo-chemistry and Photo-imaging In Vivo Volume 14, Number 2, April 2000. ISSN 1060-3301.
5. <http://www.bmb.leeds.ac.uk/pdt/PDToverview.htm>.

Терещенко С.В. **Фотодинамическая терапия: физические основы, проблематика.**

В работе проведен анализ одного из наиболее перспективных методов лечения онкологических заболеваний – фотодинамической терапии (ФДТ) и основных физических особенностей процесса. Подчеркивается, что главным фактором, который влияет на уничтожение злокачественных новообразований, является кислород.

Tereschenko S.V. **Photodynamic therapy: physical fundamentals, problems.**

The photodynamic therapy (PDT) is one of the most perspective methods of oncologic diseases treatment. This paper contains an analysis of PDT-method and its basic physical features. It's emphasized the oxygen is a main factor affected on malignant tumor destruction.

Надійшло до редакції  
12 серпня 2004 року

УДК 617.55-089-78

## ОПТИЧНИЙ ДИСТАЛЬНИЙ ІНСТРУМЕНТ ДЛЯ СИСТЕМ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЇ ДІАГНОСТИКИ В ГІНЕКОЛОГІЇ

*Денисов М. О., Корольова Т. В., Вдовіна Т.В., Національний технічний університет  
України “Київський політехнічний інститут”, м. Київ, Україна*

*Розглядаються декілька різновидів технічної реалізації волоконно-оптичних транспортуючих систем та спряженого з ними оптичного дистального інструменту, призначених для застосування в клінічних системах флуоресцентної діагностики в гінекології*

### Вступ

Системи флуоресцентної діагностики в гінекології (СФДГ) призначені для використання в клінічних умовах для ранньої діагностики морфологічних змін в жіночих репродуктивних органах, які можуть виродитися в онкологічні захворювання.

Методика *in vivo* флуоресцентної діагностики ранніх стадій диспластичних змін епітелію шийки матки базується на відмінностях спектрів власної флуоресценції (автофлуоресценції) незміненої слизової та морфологічно змінених її ділянок [1].