

УДК 617.55-089-78

О.М ЧЕПУРНА¹, І.О. ШТОНЬ², В.С. ВОЙЦЕХОВИЧ³, В.В. ХОЛІН¹, РОНАЛЬД У. РОВІРА⁴,
О.С. КАМІНСЬКИЙ⁴, М.Ф. ГАМАЛІЯ²

РОЗРОБКА І АПРОБАЦІЯ НОВОГО ВАРІАНТУ МЕТОДУ ФОТОДИНАМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПУХЛИН ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЛАЗЕРНОГО СКАНУЮЧОГО ПРИСТРОЮ

¹ ПМВП «Фотоніка Плюс», м. Черкаси, Україна

² Інститут експериментальної патології,
онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ, Україна

³ Інститут фізики НАН України, м. Київ, Україна

⁴ Вінницький національний технічний університет,
21021, Хмельницьке шосе, 95, м. Вінниця, Україна

Анотація. У роботі запропоновано та апробовано варіант методу фотодинамічної терапії пухлин, що полягає у лазерному скануванні пухлини променем малого поперечного перерізу, який переміщується по обраній зоні з визначеною затримкою у кожній точці, при чому повторне сканування зони починається з тієї ж вихідної точки. Експериментальна перевірка методу на перещепленій пухлині мишей показала, що за ефективністю гальмування пухлинного росту він поступався звичайному безперервному методу опромінення лише на 20%, тоді як застосована доза опромінення була меншою в 400 разів.

Ключові слова. Фотодинамічна терапія, прилад для опромінення пухлин, сканування, лазерне випромінювання.

ВСТУП

В сучасній онкології все більшого поширення набувають методи малоінвазивного лікування, які мають селективну дію на патологічно змінені тканини. Одним із таких методів лікування злоякісних пухлин є фотодинамічна терапія (ФДТ). Процедура ФДТ полягає в наступному: після введення фоточутливої речовини - фотосенсибілізатора (ФС), який вибірково накопичується в пухлинних тканинах, проводиться їх опромінення оптичним (найчастіше лазерним) випромінюванням з довжиною хвилі, що відповідає піку поглинання ФС [1].

Успішне проведення ФДТ залежить від певних умов, серед яких:

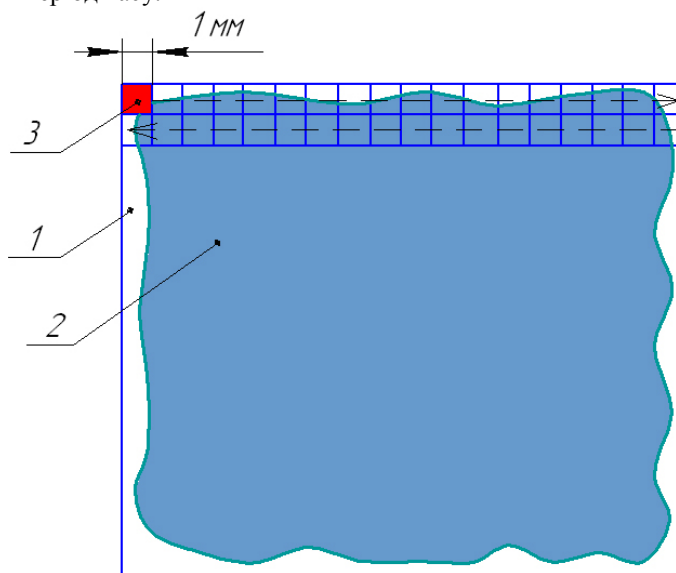
- достатня концентрація ФС в пухлині;
- оптичне опромінення із певною довжиною хвилі (відповідно максимуму поглинання ФС) та з достатньою щільністю потужності випромінювання, що поглинається пухлиною [2];
- достатня кількість молекулярного кисню в зоні опромінення [3].

Відомі способи ФДТ онкологічних захворювань, що включають введення ФС та використання джерела світла, яке забезпечує фотохімічно індуковане руйнування клітин [4,5]. Щільність потужності (значення потужності лазерного випромінювання у розрахунку на площу), яка потрапляє в зону пухлини повинна відповідати загальним вимогам щодо ефективного проведення ФДТ. Однак, у разі опромінення пухлин великого розміру виникає необхідність збільшення потужності лазера. Із збільшенням потужності в свою чергу зростають енергетичні витрати та вартість приладу.

Слід врахувати, що після початку опромінення концентрація в пухлині молекулярного кисню в ході його взаємодії із збудженим ФС та утворення синглетного кисню різко падає. Відновлення необхідної концентрації молекулярного кисню (і ФС) напряму залежить від кровообігу та потребує певного періоду часу, протягом якого подальше опромінення пухлини втрачає сенс і призводить лише до недоцільного вигорання ФС без досягнення потрібного ефекту.

ОСНОВНА ЧАСТИНА

Запропонований нами метод лазерного сканування полягає в опроміненні пухлини лазерним променем малої потужності та малого поперечного перерізу, який переміщується покроково по обраній зоні з визначеною затримкою у кожній точці, при чому повторне сканування зони відбувається із початкового положення (патент України №89226). Метод сканування пухлини лазерним випромінюванням реалізується наступним чином (рис.1). Після накопичення ФС в пухлині, визначають необхідну зону опромінення (1) таким чином, щоб вона була більшою від розмірів пухлини (2). Сфокусований лазерний промінь покроково проходить вибрану зону (1), зупиняючись в кожній точці опромінення (3) на заданий період часу.



1. Схема опромінення пухлини методом лазерного сканування

Промінь переміщується в наступну точку з невеликим перекриттям, щоб запобігти виникненню неопромінених зон. Після проходження всіх точок пухлини промінь повертається в початкову позицію і відбувається повторне покрокове проходження області, що опромінюється. Повторне проходження зони, починаючи з вихідних точок, розпочинається тоді, коли концентрація молекулярного кисню і ФС в ній вже встигає відновитись завдяки кровообігу і дифузії із суміжних ділянок тканини.

Отже, опромінення пухлин за допомогою даного методу забезпечує:

- зменшення дози опромінення без зменшення робочої щільності потужності;
- зниження потужності лазерного випромінювання;
- економії ФС, витрати якого узгоджені з наявністю в тканині молекулярного кисню.

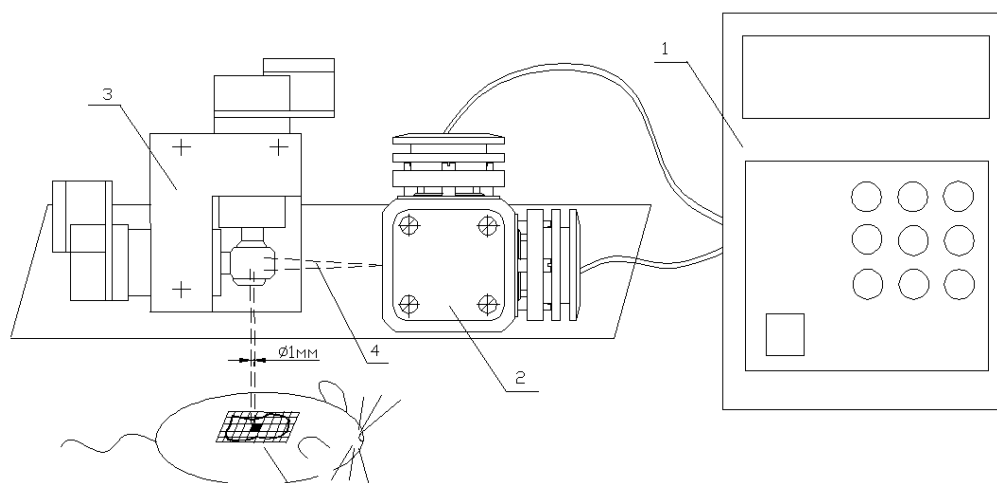


Рис. 2. Структурна схема проведення експерименту

Нами було проведено ряд експериментів для оцінки антибластомної ефективності

фотодинамічної терапії при опроміненні пухлини методом лазерного сканування. Сканування пухлини здійснюється пристроєм, який складається із блоку керування (1), лазерного модуля(2) та набору дефлекторів(3), як показано на рис.2. Принцип дії пристрою базується на генерації випромінювання напівпровідниковими лазерами лазерного модуля, при чому промінь спрямовується на скельця дефлекторів, які забезпечують його переміщення по зоні опромінення. Сфокусований лазерний промінь (діаметром 1 мм) покроково проходить всю зону, зупиняючись в кожній точці опромінення на заданий період часу. За допомогою блоку керування вибираються необхідні параметри сканування: розмір зони опромінення, потужність лазерного випромінювання(від 5 до 50 мВт) та тривалість затримки лазера в одній точці (від 5 до 20 мс). Щільність потужності, що створюється на пухлині за даної вихідної потужності, значно вища порівняно із класичною технікою опромінення, де діаметр променя становить порядку 1 см. Розмір зони опромінення повинний бути більшим за розміри пухлини та обирається залежно від її розміру – від 0,2 до 2 см.

В якості модельного об'єкту експериментів використовували мишей лінії C57Bl/6 з перешпленою у подушечку задньої кінцівки карциномою легень Льюїс. За годину до лазерного опромінення мишам вводили фотосенсибілізатор «Фотолон» (хлорин е6) в дозі 10 мг/кг. Для отримання порівняльних результатів, пухлини опромінювали паралельно у скануючому або безперервному режимах. Обидва режими були зрівняні за довжиною хвилі ($\lambda=660$ нм), щільністю потужності ($P_{ш}=50$ мВт/см²) та часом опромінення ($t=50$ хв). Для скануючого режиму була визначена зона опромінення (20x20 мм) та час затримки лазерного променя в кожній точці (20 мілісек). Діаметр скануючого променя складав 1 мм. Таким чином, доза опромінення, отримана пухлиною за безперервного режиму, становила 150 Дж/см² та перевищувала таку для скануючого режиму, при якому вона складала 0,375 Дж/см², в 400 разів.

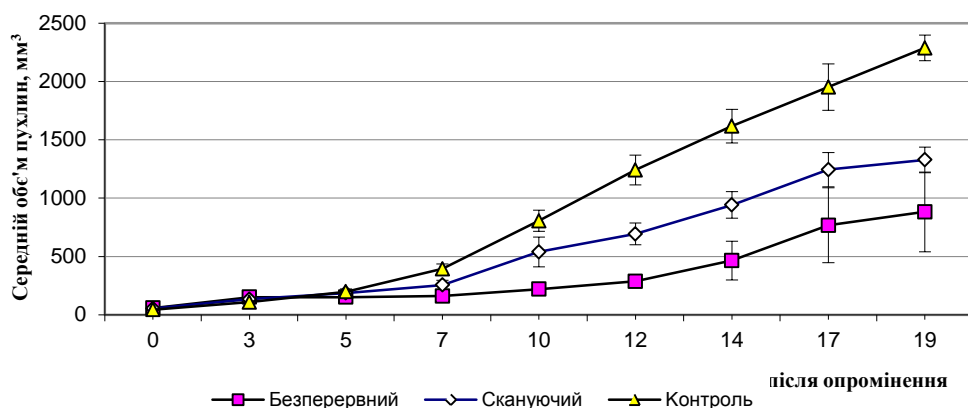


Рис.3. Динаміка росту карциноми легень Льюїс після фотодинамічної терапії за різних режимів опромінення

В результаті проведених експериментів обидва апробовані режими опромінення (скануючий та безперервний) призводили до певного інгібування росту експериментальних пухлин (рис.3). Так, вже на сьому добу після терапії розмір всіх опромінених пухлин починав статистично достовірно відрізнятись від контрольних. На 19-ту добу гальмування росту пухлин у групі, опромінений в скануючому режимі, складало 43%, а для безперервного режиму цей показник дорівнював 63%. Отже, отримані результати не відрізняються принципово, хоча доза опромінення за скануючого режиму була на два з лишнім порядки меншою.

ВИСНОВКИ

Запропонований спосіб проведення ФДТ з опроміненням пухлини шляхом лазерного сканування, коли лазерний промінь малого поперечного перерізу переміщується по вибраній області із затримкою у кожній точці певний період часу, дозволяє знизити потужність лазерного випромінювання, яка необхідна для проведення процедури, оптимізувати процес використання ФС та молекулярного кисню і в результаті підвищити ефективність фотодинамічної терапії онкологічних хворих.

На підставі проведених експериментів можна зробити висновок про перспективність застосування розробленого варіанту фотодинамічної терапії із використанням скануючого лазерного пристрою для опромінення пухлин, так як навіть за дуже низької дози опромінення скануючий режим забезпечує пригнічення росту пухлин. Метод заслуговує на подальші активні зусилля з метою його вдосконалення та підвищення ефективності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Yoon I., Li J.Z., Shim Y.K. Advance in photosensitizers and light delivery for photodynamic therapy // Clin Endosc. – 2013. – №46. – P.7-23.
2. Патент RU 2438733 Способ фотодинамической терапии онкологических заболеваний / Иванов А.П., Ньюнг Ч.Х., Тхань Н.К., Барун В.В.// МПК А61/Н06.
3. Allison R.R., Moghissi K. Oncologic photodynamic therapy: clinical strategies that modulate mechanisms of action // Photodiagnosis Photodyn. Ther. – 2006. – Vol. 10, № 4. – P. 331-341.
4. Pass HI. Photodynamic therapy in oncology: mechanism and clinical use. // J Natl. Cancer Inst. – 1993. – Vol.85, №6. – P. 443-456.
5. Патент RU 2169015, Способ фотодинамической терапии злокачественных опухолей/ Харнас С.С., Торшина Н.Л., Лужков Ю.М., Ворожцов Г.Н., Посыпанова А.Н. Волкова А.И.//МПК А 61 N 5/06, публ. Бюл. 2001, № 17.

Надійшла до редакції 24.06.2014р.

ЧЕПУРНА ОКСАНА МИКОЛАЇВНА – аспірант кафедри «комп'ютеризовані та інформаційні технології в приладобудуванні», інженер ПМВП «Фотоніка Плюс»

ШТОНЬ ІРИНА ОЛЕКСАНДРІВНА – пров. інженер лабораторії квантової нанобіології ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України

ВОЙЦЕХОВИЧ ВАЛЕРІЙ СТЕПАНОВИЧ – к.ф.-м.н., науковий співробітник Інституту фізики НАН України.

ГАМАЛІЯ МИКОЛА ФЕДОРОВИЧ - д.б.н., проф., завідувач лабораторії квантової нанобіології ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України.

ХОЛІН ВОЛОДИМИР ВІКТОРОВИЧ – директор ПМВП «Фотоніка Плюс».

РОВІРА РОНАЛЬД У. – аспірант кафедри загальної фізики та фотоніки, Вінницький національний технічний університет, м. Вінниця, Україна.

КАМІНСЬКИЙ ОЛЕКСАНДР СТАНІСЛАВОВИЧ – провідний інженер кафедри загальної фізики та фотоніки, Вінницький національний технічний університет, м. Вінниця, Україна.