

**ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ
НАКОПЛЕНИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА
РАДАХЛОРИН В БИОЛОГИЧЕСКИХ
ТКАНЯХ**

**А. В. ЛАПША, А.С. ЗАРЕЗИНА,
АНТОН Н. КУЛИКОВСКИЙ, АРТЕМ Н. КУЛИКОВСКИЙ**

ФГБОУ ВПО «Челябинский государственный университет», Россия, Челябинск

Межвузовский медико-физический центр
(при Челябинском государственном университете и Челябинской государственной медицинской академии)

Введение

Целью настоящей работы является исследование динамики накопления фотосенсибилизатора «Радахлорин» в патологических и нормальных тканях при проведении фотодинамической терапии (ФДТ) злокачественных образований.

Процедура ФДТ включает введение в организм тропного к опухоли малотоксичного в темноте вещества, называемого фотосенсибилизатором (ФС), его накопления в опухоли, и облучение опухоли светом (обычно лазерным) с длиной волны в полосе поглощения ФС. Поглощение фотосенсибилизатором света запускает цепочку химических реакций, приводящую, в конечном счете, к гибели сенсibilизированной опухоли.

Фотодинамическая терапия выгодно отличается от традиционных методов лечения злокачественных образований (хирургической операции, химио- и лучевой терапии) высокой избирательностью поражения, отсутствием тяжелых местных и системных осложнений, возможностью многократного повторения лечебного сеанса. При этом в одной процедуре можно сочетать лечебное воздействие и диагностику (используя флуоресцентные или светопоглощающие свойства сенсibilизаторов).

Введение

Эффективность метода зависит, прежде всего, от двух параметров:

- **концентрации ФС в опухоли**, определяющей интенсивность фотохимических реакций,
- **контрастности накопления** (отношения концентраций ФС в опухоли и окружающих нормальных тканях), определяющей селективность фотодинамического воздействия.

Мониторинг этих параметров в процессе ФДТ называют фотодинамической диагностикой (ФДД). ФДД позволяет определить лучшее время для облучения, оценить эффективность и целесообразность лечения (в случае слабого накопления), подтвердить злокачественность опухоли, увидеть новые очаги, минимизировать опасность для нормальных тканей. Все это существенно увеличивает эффективность и безопасность метода ФДТ, чем и определяется актуальность настоящей работы.

Материалы и методы

Нами был разработан неинвазивный метод определения контрастности накопления фотосенсибилизатора в биологических тканях. Метод использует тот факт, что любой сенсибилизатор имеет в спектре поглощения несколько узких пиков поглощения. Для фотодинамической терапии обычно используется самый длинноволновый пик: именно на этой длине волны осуществляется облучение опухоли (для Радахлорина – 660 нм). Если направить на сенсибилизированную ткань пучок света с непрерывным спектром в области рабочего пика поглощения сенсибилизатора, то спектр отраженного света окажется измененным: в области пика поглощения сенсибилизатора появится «провал» (величина d на рис. 1) из-за большего поглощения фотонов данной длины волны. В первом приближении относительная величина этого «провала» прямо пропорциональна концентрации сенсибилизатора.

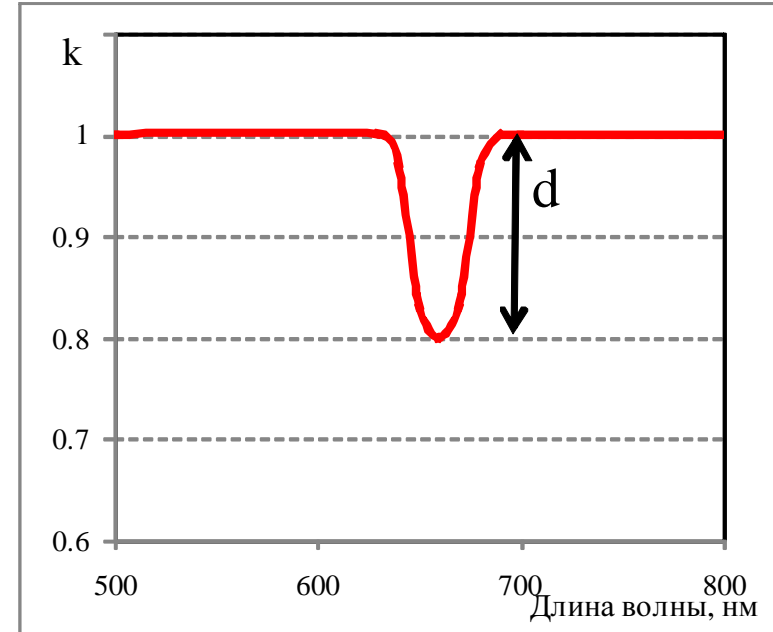
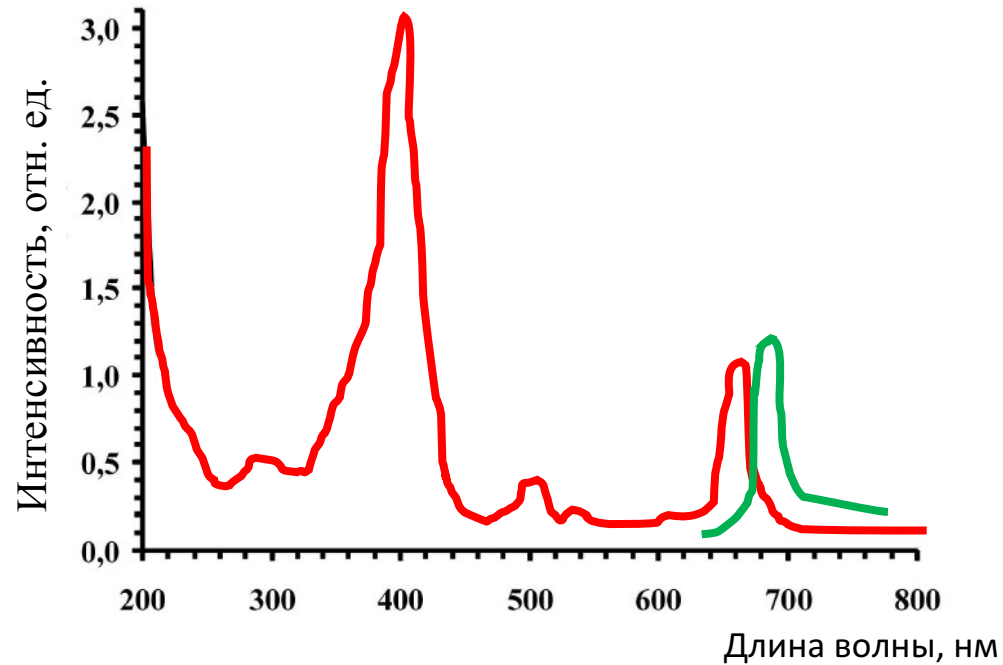


Рис. 1. Типичный спектр отражения для среды с фотосенсибилизатором (k - отношение интенсивности диффузно отраженного излучения среды с ФС к интенсивности диффузно отраженного излучения той же среды без ФС).

Фотосенсибилизатор «Радахлорин»



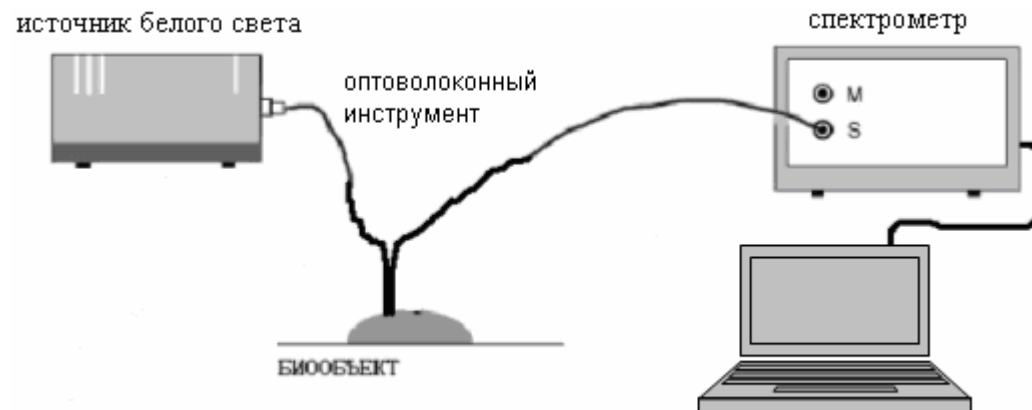
Спектр поглощения и флуоресценции Радахлорина
(Хлорин еб)

- поглощение
- флуоресценция

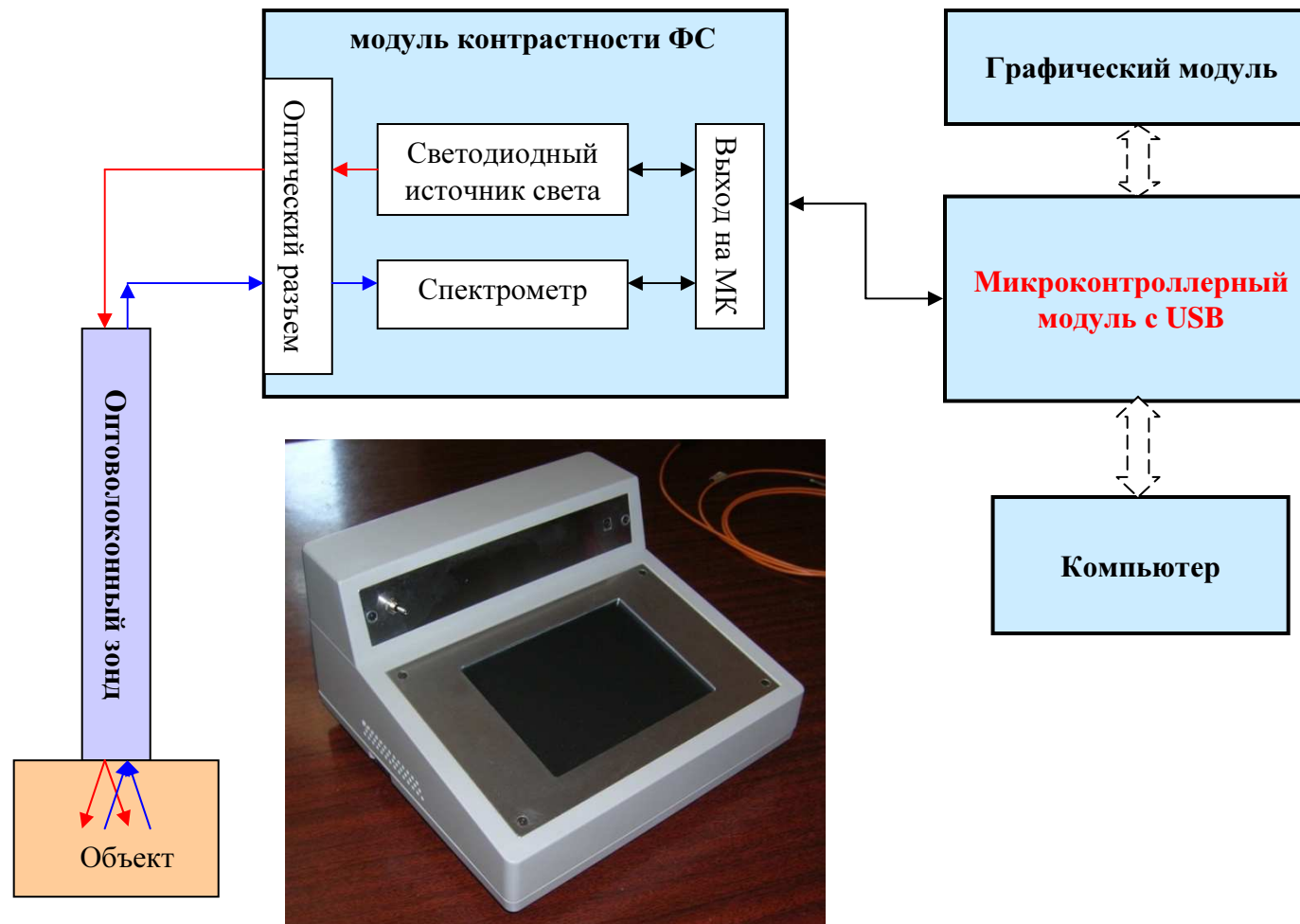


Методика измерения контрастности накопления фотосенсибилизатора

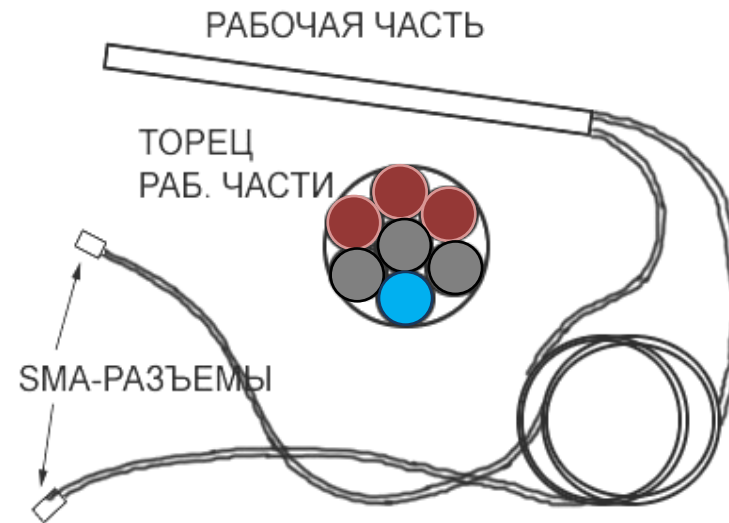
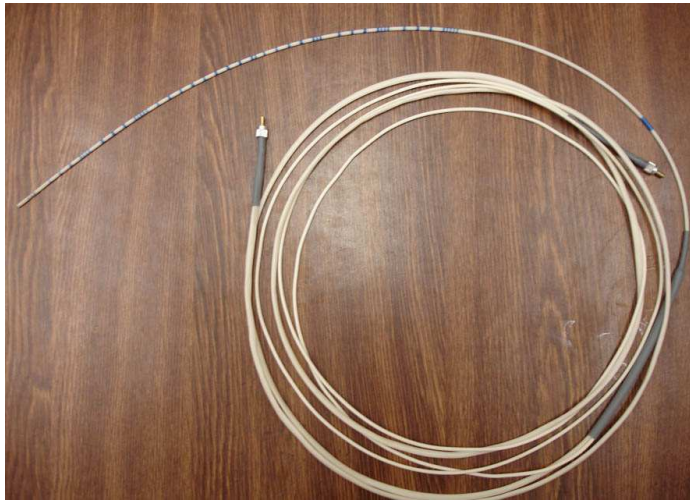
Методика была реализована в Межвузовском медико-физическом центре (при ЧелГУ и ЧелГМА) посредством специального программно-аппаратного комплекса. В нем используется оптоволоконный зонд, включающий несколько оптических волокон, по которым к дистальному торцу зонда (обращенному к исследуемой ткани) подводится излучение белого света, и одно волокно, по которому отраженное излучение от торца зонда транспортируется к спектрометру. Сигнал от спектрометра обрабатывается по специальному алгоритму с целью выделения сигнала, прямо пропорционального концентрации сенсibilизатора.



Измеритель контрастности накопления фотосенсибилизатора

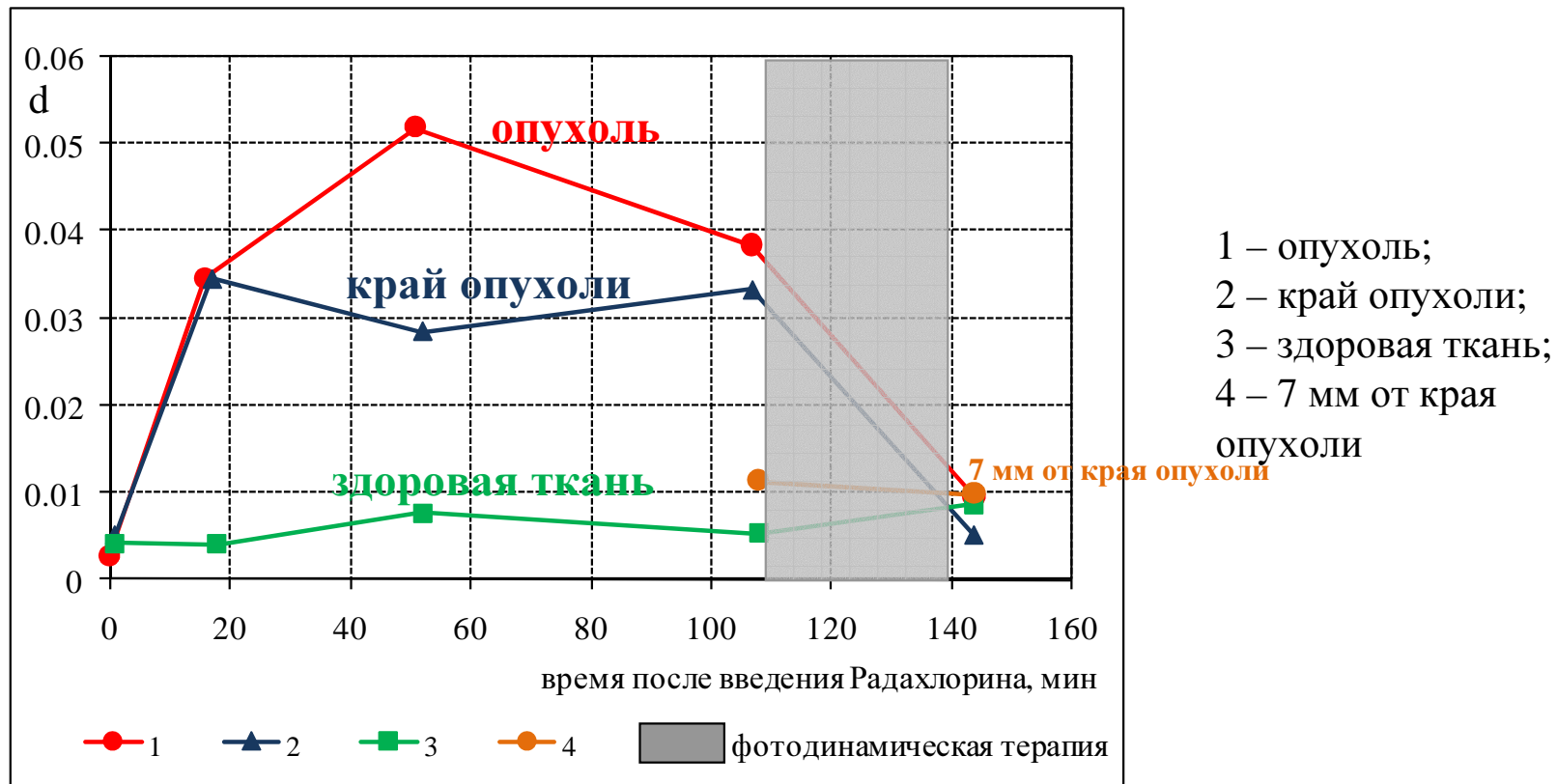


Оптоволоконный инструмент



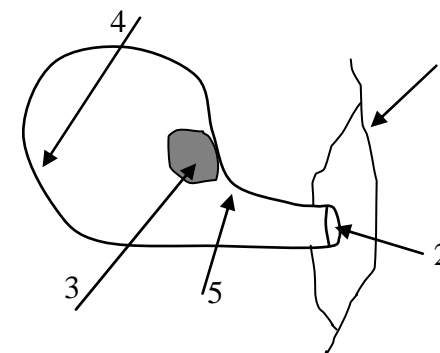
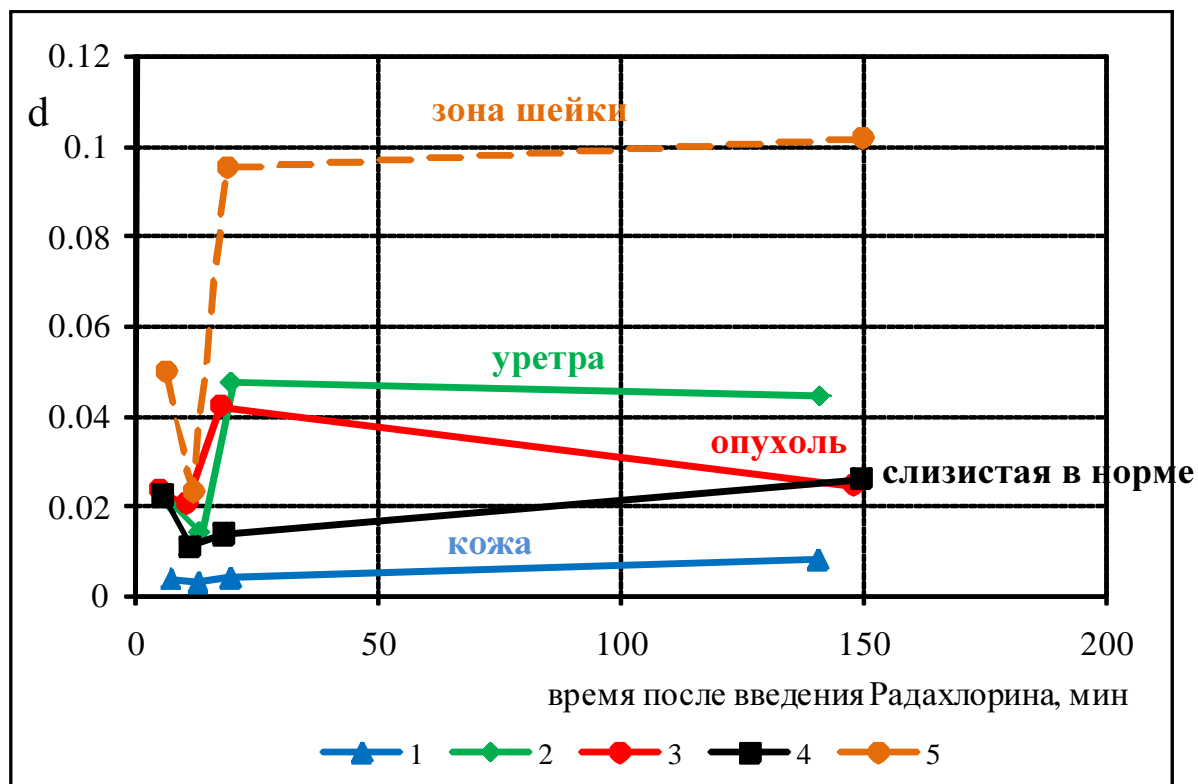
Оптоволоконный инструмент для фотодинамической диагностики.
Бордовым цветом обозначены световоды, по которым подводится излучение к ткани, голубым – световод, по которому излучение отводится к спектрометру.
Серым цветом обозначены конструктивные световоды, формирующие необходимую конфигурацию.

Динамика накопления Радахлорина при базально-клеточном раке кожи



Концентрация Радахлорина в самой опухоли остается существенно выше по сравнению со здоровой тканью на всем интервале исследования. И лишь спустя примерно 2 часа после введения концентрация Радахлорина в опухоли и здоровой ткани выравниваются. Максимальное значение накопления фотосенсибилизатора в опухоли достигается примерно через 1-1,5 часа после введения. Контрастность накопления по сравнению со здоровой тканью в момент максимального накопления значительна, что позволяет говорить об эффективности использования данного

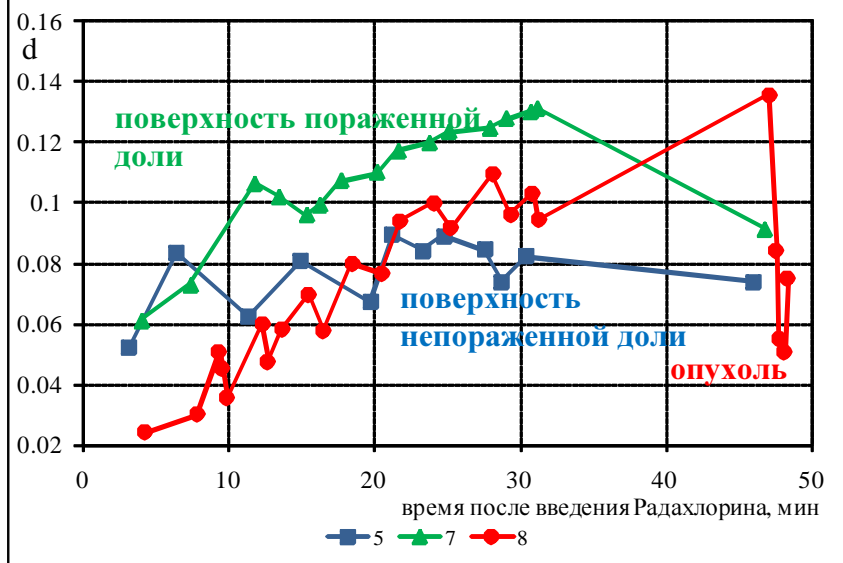
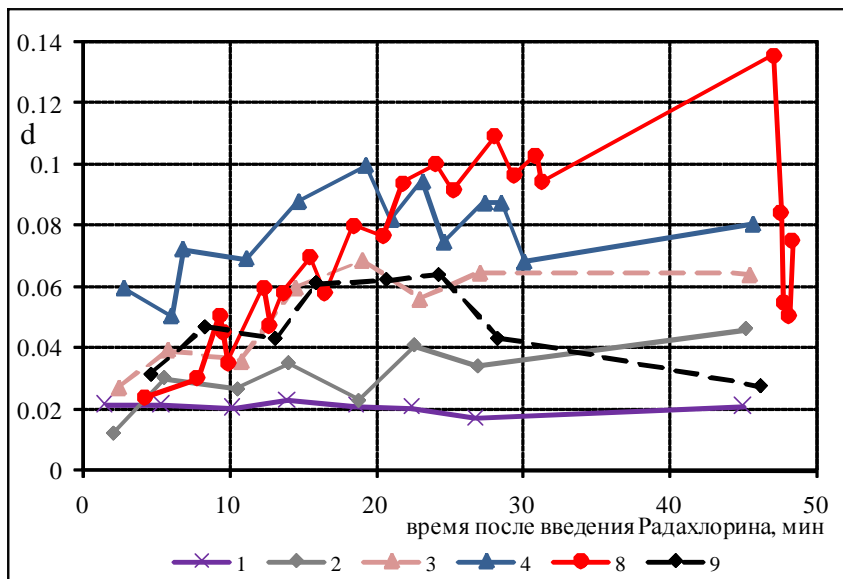
Динамика накопления Радахлорина при переходном-клеточный раке мочевого пузыря



- 1 - кожа;
- 2 - уретра;
- 3 - опухоль;
- 4 - слизистая в норме;
- 5 - зона шейки.

Выявлено, что максимальный контраст накопления Радахлорина в опухоли по отношению к здоровой слизистой мочевого пузыря достигается к 20-30 минутам после его введения. Кроме этого, обнаружилось высокое содержание Радахлорина в области шейки мочевого пузыря (в норме), что требует особого детального исследования. Меньшие, но существенные значения показаний спектрометра, зафиксированы для уретры. Содержание Радахлорина в коже оказалось намного меньшим нежели в опухоли.

Динамика накопления Радахлорина при папиллярном раке щитовидной железы



Видно, что в течение 20 минут после введения накопление преобладало в здоровой ткани. Лишь спустя 30 минут после введения накопление в опухоли явно преобладает над накоплением в здоровой ткани. Это означает, что эффективность использования Радахлорина при данном виде патологии напрямую зависит от момента проведения фотодинамической терапии.

Выводы

Созданный программно-аппаратный комплекс позволяет:

- определить типичное время накопления фотосенсибилизатора в опухоли и окружающих тканях;
- определить контрастность накопления фотосенсибилизатора
- исследовать эффекты накопления фотосенсибилизатора в тканях.

В частности, отмечено, что лазерное облучение слизистой мочевого пузыря целесообразно проводить после спектрометрического исследования накопления препарата в слизистой мочевого пузыря и опухоли, так как у разных пациентов имеется различная скорость накопления препарата (интервал составляет 20-60 мин). Кроме этого, во всех наблюдениях было отмечено значительное накопление препарата в области шейки мочевого пузыря при отсутствии признаков поражения ее опухолью. В литературе нами не найдено сведений о поражении шейки мочевого пузыря, однако при фотодинамической терапии возможно повреждающее действие на слизистую шейки мочевого пузыря. Это так же подтверждает необходимость спектрометрических исследований при фотодинамической терапии для защиты непораженной слизистой шейки мочевого пузыря, особенно при выполнении открытых оперативных пособий.