

**ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ
КОЖНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ И ОПУХОЛЕЙ****М. Р. Мухамедова**

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Ключевые слова: фотосенсибилизатор, лазер, фотодинамическая терапия.**Tayanch soʻzlar:** fotosensibilizator, lazer, fotodinamik terapiya.**Key words:** photodynamic therapy, photosensitizer, laser.

В обзоре представлены современные данные литературы о возможностях использования фотодинамической терапии в клинической практике. Механизм ФДТ основан на поглощении биологическими тканями химического вещества (ФС), который при активизации лазерным излучением определенной длины волны и энергии вырабатывает активные кислородные радикалы, которые приводят к естественной гибели клеток. Приведены известные и перспективные ФС, которые могут иметь значение в лечении опухолей и кожных воспалительных заболеваний.

TERI HOSILA VA OʻSMALARNI DAVOLASHDA FOTODINAMIK TERAPIYA**M. R. Mukhamedova**

Toshkent tibbiyot akademiyasi, Toshkent, Oʻzbekiston

Qisqacha sharh. Klinik amaliyotda fotodinamik terapiyadan (FDT) foydalanish imkoniyatlari toʻgʻrisidagi joriy adabiyot maʼlumotlarini taqdim etilgan. FDT mexanizmi kimyoviy moddaning biologik toʻqimalar tomonidan soʻrilishiga asoslangan boʻlib, u maʼlum bir toʻlqin uzunligi va energiyaning lazer nurlanishi bilan faollashganda, hujayralarning tabiiy oʻlimiga olib keladigan reaktiv kislorod radikallarini hosil qiladi. Teri yalligʻlanish kasalliklari va oʻsmalarini davolashda maʼlum va istiqbolli photosensibilizatorlar (FS) keltirilgan.

PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF SKIN FORMATIONS AND TUMORS**M. R. Mukhamedova**

Tashkent medical academy, Tashkent, Uzbekistan

The review presents current literature data on the possibilities of using photodynamic therapy in clinical practice. The mechanism of PDT is based on the absorption of a chemical substance by biological tissues, which, when activated by laser radiation of a certain wavelength and energy, produces reactive oxygen radicals, which leads to natural cell death. Known and promising photosensitisers (PS) that may be important in the treatment of skin inflammatory diseases and tumors are presented.

Известно, что световое излучение, особенно определенных длин волн, обладает способностью избирательно поглощаться биологическими тканями. Однако эта избирательность определяется цветовой характеристикой клеточного состава (меланин, гемоглобин) биологических тканей. Квантовое излучение приводит к накоплению энергии в тканях с тепловым эффектом в виде различной степени деструкции в зависимости от поглощенной энергии, либо к усилению кровотока при незначительном нагреве.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – новый способ квантового воздействия на биологические ткани, основанное на двойном действии: фотосенсибилизатор (ФС) и световое излучения [13]. ФДТ в корне отличается от неизбирательного светового воздействия. Каждое вещество обладает способностью поглощать определенный спектр излучения, однако некоторые химические соединения обладают способностью активизироваться с выделением синглетного кислорода (активный атом кислорода), а также кислородных радикалов, которые вызывают различные нарушения в клетках, где накапливается ФС [9]. Эффективность клинического применения ФДТ зависит от нескольких факторов: ФС должен обладать свойством активно поглощаться таргетными клетками (опухоль, пролиферирующая ткань, сосуды и др.), возбуждение ФС происходит лишь при воздействии излучением определенной длины волны и определенной энергии. ФДТ не приводит к деструкции тканей и тепловому эффекту, а основано на повреждении мембран или генетического аппарата клеток, с развитием естественной биологической ее гибели путем апоптоза [6]. Важным условием для эффективной ФДТ является присутствие достаточного количества кислорода для запуска химических процессов. Учитывая возможность расположения патологического очага на различной глубине тканей, значение имеет длина волны источника излучения. Учитывая то, что метод ФДТ является сравнительно новым направлением квантовой терапии, многие вопросы остаются не вполне решенными [4]. К ним можно отнести высокую темную ток-

сичность некоторых ФС, способность возбуждаться лишь в УФ спектре, что является само по себе небезопасным, низкая способность накапливаться в патологических тканях, невозможность локального применения ФС, длительное время выведения ФС из организма, что требует пребывания в затемненном помещении и ношении защитных очков Немаловажным ограничивающим фактором ФДТ является высокая стоимость ФС, которая приводит к ценовой недоступности метода в клинической практике.

Энергия возбуждения ФС по данным исследований должна превышать 94 кДж/моль (энергия возбуждения, необходимая для образования синглетного кислорода), при этом энергия лазерного излучения не должна приводить к тепловой деструкции тканей, т.е. соответствовать мощностям более 50Вт/см² и менее 1-2 Вт/см² [6]. Большинство известных ФС используемых в клинических условиях, имеют спектр поглощения ближе к красной части спектра, с проникновением через мягкие ткани на глубину до 5-8мм: фенотиразиновые красители, порфирины, 5-ALA, хлорины, бензопорфирины, фталоцианины и нафталоцианины [1, 15, 19].

Наиболее доступным и безопасным ФС является метиленовая синь и ее производные. Преимуществом этого ФС, который относится к семейству фенотиразиновых красителей, является способность возбуждаться в красном спектре, относительно быстро проникать в ткани при местном применении, достаточная высокая активность [22]. Все эти качества позволили этот ФС достаточно эффективно использовать для ФДТ воспалительных и опухолевых процессов, а также проведения антибактериальной терапии [22]. Ограничением ФС является его низкая способность проникновения в живые клетки, плохо всасывается через неповрежденную кожу т.к. является водорастворимым, не обладает способностью накапливаться в патологических тканях. Нерешенной остается проблема разработки ФС, которые могли бы вызывать ФДТ при облучении в инфракрасном диапазоне, и связано это с тем, что инфракрасное излучение обладает малой квантовой энергией для возбуждения каскада фотодинамического процесса.

Помимо выбора ФС для проведения ФДТ требуются лазерные (или диодные) излучающие установки, к которым также предъявляется ряд требований: излучение в строго определенном спектре, достаточная энергия, длительность излучения не менее 1-2мс, наличие световодов для введения в различные полости или энтерально, портативность и безопасность. Известны медицинские лазеры: Аткус, Ламеда, Иннова-200, Метлаз, Полнос-2, Милон, Ралаз, Кристалл 2000, ФДУ, АТО - 1-150, которые широко используются для проведения ФДТ в клинических условиях. Плотность мощности этих аппаратов не превышает 200мВт/см², а средняя мощность от 0,1 до 2Вт. Большинство этих лазеров излучают в красном диапазоне (662-667нм).

Изначально метод ФДТ был предназначен для лечения злокачественных опухолей [10,11.12]. От традиционных методов, которые используются в онкологии (хирургический, химио- и лучевая терапия) фотодинамическая терапия отличается безопасностью, возможностью повторения сеансов лечения несколько раз, избирательностью накопления ФС в опухолях, хорошим косметическим эффектом. Для эффективного лечения опухолей, доступных для облучения лазерным излучением, проводится 2-5 сеанса ФДТ. К примеру фотосенсибилизатор второго поколения «Фотодитазин» получен из растительного сырья (водоросль *Spirulina platensis*). Препарат вводится парентерально, током крови накапливается в злокачественных опухолях, что требует определенного времени. Последующее лазерное облучение в красном спектре приводит к деструкции злокачественных клеток, при этом нормальные клетки повреждаются незначительно. Учитывая глубину проникновения излучения в красном спектре эффективность лечения может быть повышена при небольших опухолях, расположенных в поверхностных тканях. К недостаткам этого ФС можно отнести высокую темную токсичность, высокую стоимость препарата и др. Препарат может быть применен также в лечении различных хронических воспалительных и пролиферативных процессов в коже и слизистых [21,23]. Комбинация высокоэнергетического лазера на красителях и фотодинамической терапии оказалась эффективной в лечении сосудистых мальформаций [20].

Природный фотосенсибилизатор, выделенный из водорослей -Хлорин Е6 был синтезирован для применения как противоопухолевый препарат. Хлорин Е6 выгодно отличается

от других ФС способностью генерировать кислородные радикалы в красной части спектра, ближе к инфракрасному, что усиливает терапевтический эффект ФДТ. Также хлорин Е6 более активен в отличие от ФС первого и второго поколения. Препарат может быть использован не только в отношении опухолей, но и против патогенных микробов, а также для флуоресцентной диагностики [5]. ФС может комбинироваться с другими лекарственными веществами так как обладает способностью усиливать действие других препаратов.

5-аминолаевулиновая кислота (5-АЛК) была исследована на предмет эндогенного превращения в протопорфирин IX при попадании на кожу или слизистую оболочку рта. Воздействие на протопорфирин IX светом соответствующей длины волны (400-410 нм, 635 нм) приводит к образованию реактивных форм кислорода, которые в конечном итоге вызывают апоптоз аномальных или диспластических клеток [24]. ФС 5-АЛК нашел применение для неинвазивной флуоресцентной диагностики опухолей [26,27].

К перспективным для клинического применения в качестве ФС считается препарат Гиперицин (4,5,7,4',5',7'-гексагидрокси-2,2'- (4,5,7,4',5',7'-гексагидрокси-2,2'- диметилнафтодиантрона) - это гидроксильированный фенантропериленинхонин, содержащийся в некоторых видах растений рода *Hypericum*. Первоначально гиперин использовался для лечения тревожных состояний. Фотоактивация ФС обусловлена делокализованной системой π-электронов в его ароматических кольцах [2,3]. Множество исследований подтвердили, что ФС избирательно накапливается в опухолевой ткани путем диффузии, пиноцитоза или эндоцитоза при ФДТ опухолей.[1,10]. Гиперицин в основном накапливается в мембранах эндоплазматического ретикулума, лизосомах, аппарате Гольджи и митохондриях благодаря своей гидрофобности.[28]. ФС имеет максимум поглощения при 580-590 нм и генерирует большое количество синглетного кислорода. Он также обладает минимальной темновой токсичностью, высокой фоточувствительностью и эффективностью. Фотодинамическая терапия с использованием гиперина может ингибировать пролиферацию различных опухолевых клеток, включая клетки мочевого пузыря, толстой кишки, молочной железы, шейки матки, глиомы, лейкемии, печени, меланомы, лимфомы и рака легких. Эффект опосредован в первую очередь митоген-активированной протеинкиназой р38 клиренса [28]. В целом, эти преимущества делают гиперин перспективным ФС для ФДТ в клинической медицине.

Положительным свойством ФДТ является возможность оказывать иммунный ответ, который усиливает эффективность лечения опухолей. ФДТ нашла наиболее широкое применение в дерматологии для лечения пролиферативных, сосудистых, воспалительных и онкологических заболеваний [3]. В зависимости от выбора ФС и интенсивности лазерного облучения она может оказывать противоопухолевый эффект, либо вызывать склерозирование сосудов питающих опухолевую ткань [25]. Варьирование указанными параметрами, а также интервалами между сеансами лечения можно достичь большего лечебного эффекта [7]. Перспективным направлением считается сочетанное использование лазеров и фотодинамической терапии со взаимным усилением терапевтического эффекта.

Учитывая то, что эффект лечения после ФДТ наступает постепенно, путем апоптоза клеток, очень важно установить ответ ткани непосредственно во время лечебной процедуры. Фотосенсибилизированная флуоресценция тканей еще одна возможность метода ФДТ [8]. Установлено, что при других длинах волн ФС обладает способностью флуоресцировать. Эта способность теряется после реагирования с лазерным излучением и выброса активных форм кислорода. Эффективность влияния на опухоль фотосенсибилизатора вертепорфина оценивали с помощью флуоресцентной микроскопии. Изменения опухолевого кровотока отслеживали с помощью лазерной доплеровской системы, а гипоксию опухоли определяли с помощью иммуногистохимического окрашивания на гипоксический маркер EF5. Терапевтический эффект ФДТ оценивали по результатам гистологического исследования и теста на регенерацию опухоли. Исследования показали, что локализация вертепорфина в опухоли зависела от степени его кровоснабжения. Распределение ФС в опухоли начиналось через 15 минут и достигала максимума в течение 3 часов. ФДТ через 15 минут приводило к повреждению сосудистой системы опухолей, в то же время через 3 часа сосудистый эффект ФДТ проявлялся в меньшей степени. В результате исследований было установлено преимущество 2 сеансов ФДТ: через 15 минут и через 3 часа, после введения ФС, Гистологические исследования подтвердили, что комбинированное лечение привело к повреждению сосудов

опухоли, а также опухолевых клеток. Отмечено, что комбинированное с ФДТ лечение не увеличивает повреждение нормальных тканей. Эти результаты свидетельствуют о том, что воздействие на сосудистый и клеточный отделы опухоли путем сочетания ФДТ с длинными интервалами с ФДТ с короткими интервалами может быть эффективным и безопасным способом усиления повреждения опухолевой ткани [25]. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что временные фармакокинетические изменения в распределении фотосенсибилизатора между паренхимой опухоли и кровеносными сосудами могут существенно изменять воздействие ФДТ на опухоль. Эффективность фракционированной ФДТ была изучена на модели злокачественных опухолей у мышей в эксперименте. Было доказано, что при проведении ФДТ с 2 часовыми интервалами с дозировкой излучения в 135, 180 и 225 Дж/см² с длиной волны 630нм достигался лучший эффект долгосрочного выживания, чем при однократном сеансе ФДТ с использованием ФС- фотофрина. Следующий эффект ФДТ фотодинамический прайминг - способность изменять клеточную, тканевую, сосудистую составляющую опухолей в зависимости от времени. Этот процесс имеет клиническое значение в возможности ФДТ усиливать эффективность других методов воздействия на опухоль, т.е. делает ее более восприимчивой к лечению (химио- и иммунотерапии) [22]. В современных источниках литературы все больше встречается публикаций о возможностях комбинированной терапии с использованием ФДТ и современных иммуностимуляторов и цитостатиков. Разработка нано-препаратов и нано-медицины также расширяет спектр применения ФДТ в лечении различных заболеваний [22]. Эти технологии позволяют как улучшить тропность ФС к опухолевым тканям, так и доставить необходимую квантовую энергию и кислород в целевые ткани. Известно, что снижение кровотока в тканях в результате разрастания опухоли или отека может снизить эффект ФДТ. Новые разработки в решении этой проблемы заключаются в доставке кислорода с помощью эритроцитов самого организма. При этой методике ФС находятся на мембранах эритроцитов, что приводит к снабжению тканей кислородом самими эритроцитами, а также длительной циркуляции ФС в системе крови для проведения последующих сеансов ФДТ. Кроме того, при этом методе повреждаются сосуды кровоснабжающие опухоль, что усиливает терапевтический эффект. Метод тестирован на модели подкожной опухоли U87MG. Было достигнуто подавление роста опухоли на 76,7%, что объясняется совместной доставкой O₂ и фотосенсибилизатора. Для достижения максимального эффекта от ФДТ следует мониторировать такие показатели как концентрация ФС в ткани, энергия светового излучения, уровень кислородного насыщения тканей, характер роста патологических клеток и др. Актуальной задачей является разработка устройств для гемодинамического мониторинга реакции опухоли на ФДТ. Была предложена методика, заключающаяся в диффузной оптической спектроскопии в частотной области и диффузной корреляционной спектроскопии, которая позволяет одновременно отслеживать оксигенацию тканей, общую концентрацию гемоглобина и относительный кровоток. На экспериментальной модели опухоли у мышей ФДТ проводили с использованием хлорина Е6. Было установлено, что гибридная диффузная оптическая система способна не только контролировать лечение в режиме реального времени, но и оценивать скорость метаболизма кислорода в опухоли [18]. Учитывая сложность и высокую стоимость проведения экспериментальных исследований *in vivo*, актуальным является разработка методов оценки эффективности ФДТ в исследованиях *in vitro*. Эти методики являются существенным подспорьем для последующих доклинических исследований. Считается, что достижение 50% эффективности воздействия считается достаточным для продолжения исследований в условиях живого организма. Эти положения наиболее важны при исследовании эффективности новых разработанных ФС, а также предварительной оценке терапевтического эффекта. Эти исследования также позволяют определиться с выбором лазерного источника излучения, а также необходимой дозы энергетического воздействия. Более того, проведение исследований *in vitro* позволит дать объективную оценку эффективности ФС, так как в условиях живого организма много составляющих, которые могут исказить окончательные результаты [17]. ФДТ способствует лучшему заживлению ран с минимальным рубцеванием по сравнению с фотобиомодуляцией, или низкоуровневой лазерной терапией, что можно объяснить антибактериальным и противогрибковым эффектом. В настоящее время рассматривается возможность ФДТ в лечении сосудистых опухолей, в частности гемангиом.

Использованная литература:

1. Гельфонд М.Л., Панова О.С., Словоходов Е.К., Жукофф О.В., Ашмаров В.В. Фотодинамическая терапия в онкодерматологии и косметологии. *Аппаратная косметология*. 2017. № 2. С. 36-44.
2. Использование пропранолола для лечения осложненных форм гемангиомы у детей / Ю. И. Кучеров, Ю. В. Жиркова, М. Г. Рехвиашвили, И.А. Михалев, Л. Н. Москвитина, Д.Л. Шопорев // *Педиатрическая фармакология*. – 2014. – № 11. – С. 6–50.
3. Кирсанова О.В. Обзор эффективности применения фотодинамической терапии для лечения взрослых пациентов с онкологическими заболеваниями кожи. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019. Т. 12. № 1. С. 42-47.
4. Ключарева С.В., Нечаева О.С., Тен В.И., Хаббус А.Г. Оценка перспектив злокачественной трансформации факультативных преканцерозов кожи и их высокоэнергетическая лазеро-и фотодинамическая терапия. *Лазерная медицина*. 2016. Т. 20. № 3. С. 87.
5. Минаев В.П. Технологии с использованием лазерных аппаратов на основе полупроводниковых и волоконных лазеров в эстетической медицине *Вестник эстетической медицины*. 2010. Т. 9. № 3. С. 38-45.
6. О естественной и индуцированной пропранололом инволюции детских гемангиом. Дементьева Н.А., Мамчур В.И., Дегтярь В.А. *Хирургия детского возраста*. 2013. № 4 (41). С. 16-23.
7. Суркичин С.И., Коган Е.А., Холупова Л.С. Изменение коллагена 1-го и 3-го типов в фотоповрежденной коже после фотодинамической терапии: обзор и опыт. *Фарматека*. 2020. Т. 27. № 8. С. 68-72
8. Тактика лечения детей с сосудистыми гиперплазиями (т. н. детскими и врожденными гемангиомами) в челюстно-лицевой области: обзор литературы и результаты собственных исследований / В.В. Рогинский, Э. А. Репина, Н.П. Котлукова [и др.] // *Стоматология. Специальный выпуск*. – 2012. – С. 17–41.
9. A safety study of a novel photosensitizer, sinoporphyrin sodium, for photodynamic therapy in Beagle dogs. *J.Photochem Photobiol Sci*. 2015 Apr;14(4):815-32.
10. Amoaku WM, Chakravarthy U, Gale R, Gavin M, Ghanchi F, Gibson J, Harding S, Johnston RL, Kelly SP, Lotery A, Mahmood S, Menon G, Sivaprasad S, Talks J, Tufail A, Yang Y. Eye Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. (Lond). 2015 Jun;29(6):721-31.
11. Armaiz-Pena GN, Allen JK, Cruz A et al. Src activation by b-adrenoreceptors is a key switch for tumour metastasis. *Nat Commun* 2013; 4:1403.
12. Arora H, Falto-Aizpurua L, Chacon A, Griffith RD, Nouri K. Lasers for nevi: a review. *Lasers Med Sci*. 2015 Sep;30(7):1991-2001.
13. Bandelow B, Lichte T, Rudolf S, Wiltink J, Beutel ME The German guidelines for the treatment of anxiety disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015 Aug;265(5):363-73
14. Broughton PF, Smales OR, O'Callaghan M. Renin and angiotensin levels in children. *Arch Dis Child* 1981; 56:298–302.
15. Brooks NA, O'Donnell MA. Indian Treatment options in non-muscle-invasive bladder cancer after BCG failure. *J Urol*. 2015 Oct-Dec; 31(4):312-40
16. Asilian A, Mokhtari F, Kamali AS, Abtahi-Naeini B, Nilforoush-zadeh MA, Mostafaie S Pulsed dye laser and topical timolol gel versus pulse dye laser in treatment of infantile hemangioma: A double-blind randomized controlled trial. *Adv Biomed Res*. 2015 Nov 30;4:257
17. Bacellar IO, Tsubone TM, Pavani C, Baptista MS. Photodynamic Efficiency: From Molecular Photochemistry to Cell Death. *Int J Mol Sci*. 2015 Aug 31;16(9):20523-59.
18. Beack S, Kong WH, Jung HS, Do IH, Han S, Kim H, Kim KS, Yun SH, Hahn SK Photodynamic therapy of melanoma skin cancer using carbon dot - chlorin e6 - hyaluronate conjugate. *Acta Biomater*. 2015 Oct;26:295-305. *Br J Dermatol*. 2015 Jan;172(1):215-22.
19. Broughton PF, Smales OR, O'Callaghan M. Renin and angiotensin levels in children. *Arch Dis Child* 1981; 56:298–302.
20. Cai H, Wang YX, Zheng JC, Sun P, Yang ZY, Li YL, Liu XY, Li Q, Liu W Photodynamic therapy in combination with CO2 laser for the treatment of Bowen's disease. *Lasers Med Sci*. 2015 Jul;30(5):1505-10.
21. Causse S, Aubert H, Saint-Jean M et al. Propranolol-resistant infantile haemangiomas. *Br J Dermatol* 2013; 169:125–9.
22. Chen TS, Eichenfield LF, Friedlander SF. Infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and therapy. *Pediatrics* 2013; 131:99–108.
23. Chim H, Armijo BS, Miller E et al. Propranolol induces regression of hemangioma cells through HIF-1a-mediated inhibition of VEGF-A. *Ann Surg* 2012; 256:146–56.
24. Chang L, Ma G, Jin Y et al. Recurrence of infantile hemangioma after termination of propranolol treatment. *Ann Plast Surg* 2014;72:173–5.
25. Chinnadurai S, Sathe NA, Surawicz T. Laser treatment of infantile hemangioma: A systematic review. *Lasers Surg Med*. 2016 Mar;48(3):221-33.
26. Lu HQ, Wang EQ, Zhang T, Chen YX Photodynamic therapy and anti-vascular endothelial growth factor for acute central serous chorioretinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond)*. 2016 Jan;30(1):15-22.
27. Namikawa T, Yatabe T, Inoue K, Shuin T, Hanazaki K. Clinical applications of 5-aminolevulinic acid-mediated fluorescence for gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2015 Aug 7;21(29):8769-75.
28. Wang Y, Lin Y, Zhang HG, Zhu J. A photodynamic therapy combined with topical 5-aminolevulinic acid and systemic hematoporphyrin derivative is more efficient but less phototoxic for cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016 Apr;142(4):813-21
29. Zhang J, Shao L, Wu C, Lu H, Xu R. Hypericin-mediated photodynamic therapy induces apoptosis of myeloma SP2/0 cells depended on caspase activity in vitro. *Cancer Cell Int*. 2014 Dec 19;15:58.