

УДК 616-056.2

К ВОПРОСУ О ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ НА БАЗЕ МУЛЬТИСПЕКТРАЛЬНОЙ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ УСТАНОВКИ

В.В. Холин

директор
ЧП «Фотоника Плюс»
ул. Одесская, 8, г. Черкассы, 18023, Украина
тел.: +38 (067) 470-15-60
e-mail: fotonikaplus@gmail.com
ORCID 0000-0002-0232-0230

Р.В. Егоров

инженер-механик
ЧП «Фотоника Плюс»
ул. Одесская, 8, г. Черкассы, 18023, Украина
тел.: +38 (067) 470-02-87
e-mail: yegorov.roma@gmail.com
ORCID 0000-0002-6868-3288

Н.Т. Петраш

инженер-электроник
ЧП «Фотоника Плюс»
ул. Одесская, 8, г. Черкассы, 18023, Украина
тел.: +38 (067) 470-02-87
e-mail: petrash.nik@ukr.net
ORCID 0000-0002-5615-5816

О.Н. Чепурная

канд. техн. наук., заместитель директора по научной работе
ЧП «Фотоника Плюс»
ул. Одесская, 8, г. Черкассы, 18023, Украина
тел.: +38 (093) 809-66-37
e-mail: beornas22@gmail.com
ORCID 0000-0002-9942-5177

С.В. Павлов

д-р техн. наук, проф., проректор
Винницкий национальный технический университет
Хмельницкое шоссе, 95, г. Винница, 21000, Украина
тел.: +38 (097) 239-43-06
e-mail: psv@vntu.vinnica.ua
ORCID 0000-0002-0051-5560

В.С. Войцехович

канд. физ.-мат. наук, научный сотрудник
Институт физики НАН Украины
просп. Науки, 46, г. Киев, 02000, Украина
тел.: +38 (096)086-27-72
e-mail: valvvs55@gmail.com
ORCID 0000-0002-6143-2478

В.И. Ивасенко

инженер-электроник
ЧП «Фотоника Плюс»
ул. Одесская, 8, г. Черкассы, 18023, Украина
тел.: +38 (067) 470-02-87
e-mail: radioorion@ukr.net
ORCID 0000 0001-8140-9374

Ю.А. Петрушко

техник-технолог
ЧП «Фотоника Плюс»
ул. Одесская, 8, г. Черкассы, 18023, Украина
тел.: +38 (093) 144-96-31
e-mail: petrushkojulchytay@gmail.com
ORCID 0000-0002-7116-5991

И.А. Штонь

научный сотрудник
отдел биол. эффектов ионизир. и неионизир. излуч.
Институт экспериментальной патологии,
онкологии и радиобиологии им. Р.Е.Кавецкого НАН
Украины
ул. Васильковская, 45, г. Киев, 03022, Украина
тел.: +38 (063) 496-30-22
e-mail: shton@ukr.net
ORCID 0000-0002-9602-0457

Н.Ф. Гамалея

д-р биол. наук, проф., заведующий (до 2016 г.)
отдел клеточной фотобиологии и фотомодуляции
роста опухолей
Институт экспериментальной патологии,
онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН
Украины

Повреждение опухолевых клеток при фотодинамической терапии — многоэтапный процесс, эффективность которого зависит от свойств используемого фотосенсибилизатора, режима светового облучения и свойств самой опухоли. Многолетний клинический опыт свидетельствует о высокой гетерогенности ответа опухолей на фотодинамическую терапию. Это говорит о необходимости создания аппаратных комплексов, способных в реальном времени оценивать эффективность фотодинамической терапии злокачественных новообразований за счет мониторинга ее ключевых параметров и корректировать процедуру лечения с учетом индивидуализированного подхода.

В работе рассмотрен способ повышения эффективности фотодинамической терапии путем разработки прототипа лечебно-диагностической установки, обеспечивающей возможность: неинвазивного мониторинга кинетики накопления фотосенсибилизатора в опухоли и контраста его накопления относительно здоровых тканей; оценки степени оксигенации опухоли на всех этапах фотодинамической

терапии; воздействия на опухоль оптическим излучением с длиной волны, соответствующей пику поглощения применяемого фотосенсибилизатора. От значений этих параметров главным образом и зависят результат каскада цитотоксических и воспалительных реакций в опухоли, а также механизм восстановления поврежденных после фотодинамической терапии.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, злокачественная опухоль, волоконно-оптический канал, оптическое излучение, плотность мощности, оксигенация, флуоресценция.

ДО ПИТАННЯ ЩОДО ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ФОТОДИНАМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПУХЛИН НА БАЗІ МУЛЬТИСПЕКТРАЛЬНОЇ ЛІКУВАЛЬНО-ДІАГНОСТИЧНОЇ УСТАНОВКИ

**В.В. Холін¹, В.С. Войцехович², Р.В. Єгоров¹, В.І. Івасенко¹, М.Т. Петраш¹,
Ю.А. Петрушко¹, О.М. Чепурна¹, І.О. Штонь³, С.В. Павлов⁴, М.Ф. Гамалія³**

¹ПП «Фотоніка Плюс», м. Черкаси, Україна;

²Інститут фізики НАН України, м. Київ, Україна;

³Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
імені Р.Є.Кавецького НАН України, м. Київ, Україна;

⁴Вінницький національний технічний університет, м. Вінниця, Україна

Пошкодження пухлинних клітин в результаті фотодинамічної терапії – багатоетапний процес, ефективність якого залежить від цілого ряду чинників, а особливо від властивості використовуваного фотосенсибілізатора і параметрів світлового опромінення забарвлених ним тканин. Проте, набутий десятиріччями досвід застосування фотодинамічної терапії в клініці свідчить про високу гетерогенність реакції пухлин на фотодинамічну терапію. Таким чином, є гостра необхідність у створенні апаратних комплексів, здатних в реальному часі реєструвати ефективність проведення фотодинамічної терапії за рахунок моніторингу її ключових параметрів, і по можливості автоматично коригувати схему проведення процедури, сприяючи створенню індивідуалізованого підходу в лікуванні новоутворень.

В роботі розглядається спосіб підвищення ефективності методу фотодинамічної терапії за допомогою розробки прототипу лікувально-діагностичної установки на основі поєднання принципів оптичного впливу і оптичної діагностики. Установка забезпечує можливість неінвазивного моніторингу кінетики накопичення фотосенсибілізатора в пухлинній зоні; визначення контрасту його накопичення відносно здорових тканин; контроль ступеня оксигенації пухлини на всіх етапах фотодинамічної терапії; а також вплив на пухлину оптичним випромінюванням з довжиною хвилі, відповідного піку поглинання застосовуваного фотосенсибілізатора. Від значень цих параметрів головним чином залежить перебіг підсумкового каскаду цитотоксичних і запальних реакцій в пухлині і механізм відновлення пошкоджень після терапії.

Ключові слова: фотодинамічна терапія, фотосенсибілізатор, волоконно-оптичний канал, оптичне випромінювання, щільність потужності, оксигенация, флуоресценція.

TO QUESTION OF INCREASING OF EFFICIENCY OF PHOTODYNAMIC THERAPY OF TUMORS ON THE BASIS OF MULTISPECTRAL TREATMENT AND DIAGNOSTIC DEVICE

**V.V. Kholin¹, V.S. Voytsehovich², R.V. Yegorov¹, V.I. Ivashenko¹, N.T. Petrash¹,
Yu.A. Petrushko¹, O.M. Chepurna¹, I.O. Shton³, S.V. Pavlov⁴, M.F. Gamaleya³**

¹PSE «Photonica Plus», Cherkasy, Ukraine;

²Institute of Physics, NAS of Ukraine, Kiev, Ukraine;

³R.E.Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine, Kiev, Ukraine;

⁴Vinnitsia National Technical University, Vinnitsia, Ukraine

Damage to tumor cells as a result of photodynamic therapy is a multi-stage process, the effectiveness of which depends on a number of factors, and in particular on the properties of the photosensitizer used and the parameters of light irradiation of the tissues that it has colored. Nevertheless, the experience gained over decades of using photodynamic therapy in the clinic indicates a high heterogeneity of the tumor response to photodynamic therapy. Thus, there is an urgent need to create hardware complexes capable of real-time recording the effectiveness of photodynamic therapy monitoring by monitoring its key parameters, and, if possible, automatically adjust the scheme of the procedure, contributing to the creation of an individualized approach in the treatment of neoplasms.

The paper considers a method for increasing the efficiency of the photodynamic therapy method by developing a prototype of such a diagnostic and treatment unit based on a combination of the principles of optical exposure and optical diagnostics. The device provides the possibility of non-invasive monitoring of the accumulation kinetics of photosensitizer in the tumor zone; determine the contrast of its accumulation relative to

healthy tissues; control of tumor oxygenation at all stages of photodynamic therapy ; and also the effect on the tumor by optical radiation with a wavelength corresponding to the absorption peak used by the photosensitizer. From the values of these parameters, the course of the final cascade of cytotoxic and inflammatory reactions in the tumor and the mechanism of restoring damage after therapy are mainly dependent.

Key words: photodynamic therapy, photosensitizer, fiber-optic channel, optical radiation, power density, oxygenation, fluorescence.

Введение

Постоянный рост частоты возникновения онкологических заболеваний в современном мире стимулирует поиск новых подходов к их лечению. Сегодня все большее распространение получают малоинвазивные методы, обладающие селективным действием на патологически измененные ткани. К таким методам лечения злокачественных новообразований относится фотодинамическая терапия (ФДТ).

Механизм ее противоопухолевого действия сложен и до конца не изучен. Он основан на активации фоточувствительных молекул веществ-фотосенсибилизаторов оптическим излучением видимого диапазона с длиной волны, соответствующей пику их поглощения. В результате облучения молекулы фотосенсибилизатора переходят из основного состояния на более высокий энергетический уровень; затем они быстро возвращаются в основное состояние, передавая при этом энергию другим молекулам либо флуоресцируя.

Так как эти молекулы обычно являются гидрофобными и накапливаются в цитоплазматической мембране или в мембранах органелл клетки, возбужденный фотосенсибилизатор часто взаимодействует непосредственно с фосфолипидами; в результате свободнорадикальных реакций образуются супероксид, гидроксил и другие свободные радикалы (реакция I типа), вызывающие повреждение клеточных структур и приводящие к апоптозу или некрозу клеток. Если же энергия возбужденного светом фотосенсибилизатора передается молекулам триплетного кислорода (реакция II типа), то образуется синглетный кислород 1O_2 , разрушающий протеины и липидные мембраны клеток с их последующей гибелью.

Синглетный кислород считается основным повреждающим фактором ФДТ. [1] Радиус его цитотоксического действия не превышает 0,1–0,2 мкм, а продолжительность жизни в биологических системах составляет менее 0,05 мс. [2] Поэтому в момент облучения опухоли светом молекула фотосенсибилизатора должна находиться в мембране или в цитоплазме клетки-мишени.

Возбужденные молекулы фотосенсибилизатора способны возвращаться в исходное состояние и вновь вступать в фотохимические реакции после поступления нового кванта света. Однако через несколько циклов активации молекула фотосенсибилизатора разрушается — фотодеградирует,

теряя способность участвовать в фотохимических реакциях. [3] Таким образом, в процессе облучения опухоли светом число молекул фотосенсибилизатора, способных вступать в реакции, постепенно уменьшается.

Важным аспектом метода ФДТ является способность фотосенсибилизатора локализоваться преимущественно в малигнизированных тканях с минимальным накоплением в окружающих здоровых (контраст накопления), что ограничивает цитотоксический эффект ФДТ в основном опухоли. Фотосенсибилизатор обычно вводят внутривенно, и он быстро распределяется по организму. Время его максимального накопления и удержания для различных органов и тканей обусловлено особенностями фармакокинетики. Избирательное накопление порфириновых фотосенсибилизаторов в опухоли связывают с высокой экспрессией на ее поверхности быстро делящихся клеток рецепторов липопротеидов низкой плотности, и с низким рН в межклеточном пространстве малигнизированных тканей. [4] Контраст накопления фотосенсибилизатора обусловлен также более высокой проницаемостью кровеносных сосудов новообразования, снабжающих быстро делящиеся злокачественные клетки, и замедленным оттоком лимфы из опухоли.

Для получения цитотоксических эффектов ФДТ при реакциях как I, так и II типа необходимо присутствие в тканях достаточного количества молекулярного кислорода на протяжении всего сеанса облучения светом. Из расчетов следует, что потребление триплетного кислорода во время ФДТ при использовании светового излучения с мощностью 50 мВт составляет 6–9 мкМ/с. [5] Соответственно, при увеличении мощности излучения расход кислорода растет, вплоть до истощения его содержания в ткани, что может быть причиной неудовлетворительных результатов лечения. [6] Поэтому необходим контроль изменения концентрации кислорода (оксигенации) в опухолевой ткани во время сеанса ФДТ.

Гибель клеток в результате ФДТ может проходить по пути апоптоза или некроза. [7] Апоптоз — естественный процесс с генетически запрограммированной последовательностью событий. Другая его отличительная черта — слабая выраженность ответного воспаления. Известно, что при использовании фотосенсибилизаторов, активно накапливающихся в мембранах митохондрий, гибель клеток при ФДТ происходит преимущественно по пути апоптоза. [8] Механизм данного процесса

включает повреждение митохондриальных мембран и высвобождение в цитозоль цитохрома с, активацию каспаз и запуск каскада реакций, ведущих к дезинтеграции клетки.

Отчасти гибель клеток при ФДТ происходит и по пути некроза. Он отличается более высокой скоростью, чем апоптоз, и обычно следует за фотохимическим или физическим повреждением клетки, часто сопровождаясь разрывом клеточной мембраны и высвобождением содержимого клетки в межклеточное пространство, что приводит к запуску воспалительных реакций. Во время ФДТ некроз малигнизированных клеток может возникать при повреждении питающих опухоль кровеносных сосудов, приводящем к некомпенсируемой гипоксии тканей. Можно предположить, что при облучении тканей с накопленным фотосенсибилизатором при избыточной плотности мощности света, приводящей к повышению температуры зоны облучения и последующей гипертермии опухолевой ткани на фоне протекающих фотохимических процессов, гибель клеток будет происходить в основном по пути некроза.

Постановка проблемы

ФДТ — это комплексный метод, каждый компонент которого необходим и выполняет свою функцию. В случае отсутствия либо неоптимального уровня воздействия одного из компонентов ожидаемый эффект лечения не достигается.

С другой стороны, процесс ФДТ многоэтапен [9], может происходить с различной интенсивностью и продолжительностью этапов (от долей секунд до десятков суток). Однако итоговый результат каскада цитотоксических и воспалительных реакций, как и механизм восстановления повреждений, являются следствием этих этапов.

В основном при ФДТ используется оптическое излучение видимого или ближнего инфракрасного диапазона, поскольку все известные фотосенсибилизаторы поглощают свет именно в этой области спектра. При проведении ФДТ необходимо учитывать два основных фактора: дозу фотосенсибилизатора и дозу облучения. Степень фотоактивации зависит от количества абсорбируемого света, достигающего фотосенсибилизатора в опухоли, поэтому уменьшение абсорбирующего эффекта может быть частично компенсировано увеличением или времени светового воздействия, или плотности мощности. Таким образом, выбор длины волны и дозы облучения зависит от типа фотосенсибилизатора, глубины локализации опухоли-мишени, а также от того, какую абсорбирующую способность имеет фотосенсибилизатор.

В рекомендациях для медиков часто даются избыточные, по мнению исследователей [10], дозы фотосенсибилизатора и режимы облучения. Первое, вероятно, связано с тем, что уровень накопления фотосенсибилизатора *in vivo* изучен

недостаточно. Второе обусловлено тем, что в распоряжении медиков имеются различные источники светового излучения, а назначение избыточных доз вызвано стремлением врачей гарантированно уничтожить патологические образования и отсутствием обоснованных рекомендаций к выбору доз облучения. При передозировке часто необходим длительный реабилитационный период, когда пациента лечат уже не от основного заболевания, а от последствий лечения.

Это побуждает исследователей к поиску методов уменьшения энергетической дозы облучения и количества вводимого фотосенсибилизатора с сохранением эффективности терапевтического воздействия ФДТ. Так, применяют воздействие на опухоль импульсным или модулированным световым излучением вместо непрерывного. Однако цитотоксическое действие такого режима облучения еще недостаточно изучено. [10,11,12]

В связи с вышесказанным, актуальным является мониторинг параметров ФДТ на всех этапах лечения с дальнейшим управлением режимом оптического воздействия по результатам данного мониторинга. Предполагается, что это позволит сохранить (и даже увеличить) эффективность лечения при уменьшении доз облучения и вводимого фотосенсибилизатора.

Цель работы

Повышение эффективности метода ФДТ путем разработки прототипа лечебно-диагностической установки для лечения злокачественных опухолей.

Практическая реализация и методика

Разрабатываемая установка создается на основе оптических принципов мониторинга параметров ФДТ с учетом следующих фактов:

– после внутривенного введения фотосенсибилизатора (в дозах, пропорциональных массе тела пациента) нет возможности влиять на его количество в организме, однако, используя его флуоресцентные свойства или так называемый флуоресцентный имиджинг, можно отслеживать фармакокинетику и биораспределение фотосенсибилизатора; [13]

– мультиспектральное воздействие светом (две и больше длины волны оптического излучения в видимом и ближнем инфракрасном диапазоне) на зону опухоли позволяет, с учетом обратного диффузного отражения, анализировать содержание кислорода в опухолевой ткани во время ФДТ; [14,15]

– благодаря контролю излучения в опухолевой зоне в среднем инфракрасном диапазоне, можно получить оперативную информацию о температуре ткани.

В качестве источников света как для лечебного воздействия при ФДТ, так и для диагностики, в дан-

ной установке используются диодные лазерные излучатели. Передача излучения осуществляется при помощи оптических волокон.

Схема разрабатываемой установки приведена на рис. 1. Ее основными функциональными элементами являются оптоэлектронный, процессорный и волоконно-оптический блоки.

Оптоэлектронный блок состоит из 4 лазерных излучателей (ЛИ) и 5 фотоприемников (ФП). Излучатель ЛИ1 с длиной волны, соответствующей пику поглощения используемого фотосенсибилизатора, стимулирует фотодинамическую реакцию. Излучатель ЛИ2 с длиной волны в пределах полосы Соре (405–410 нм) предназначен для возбуждения

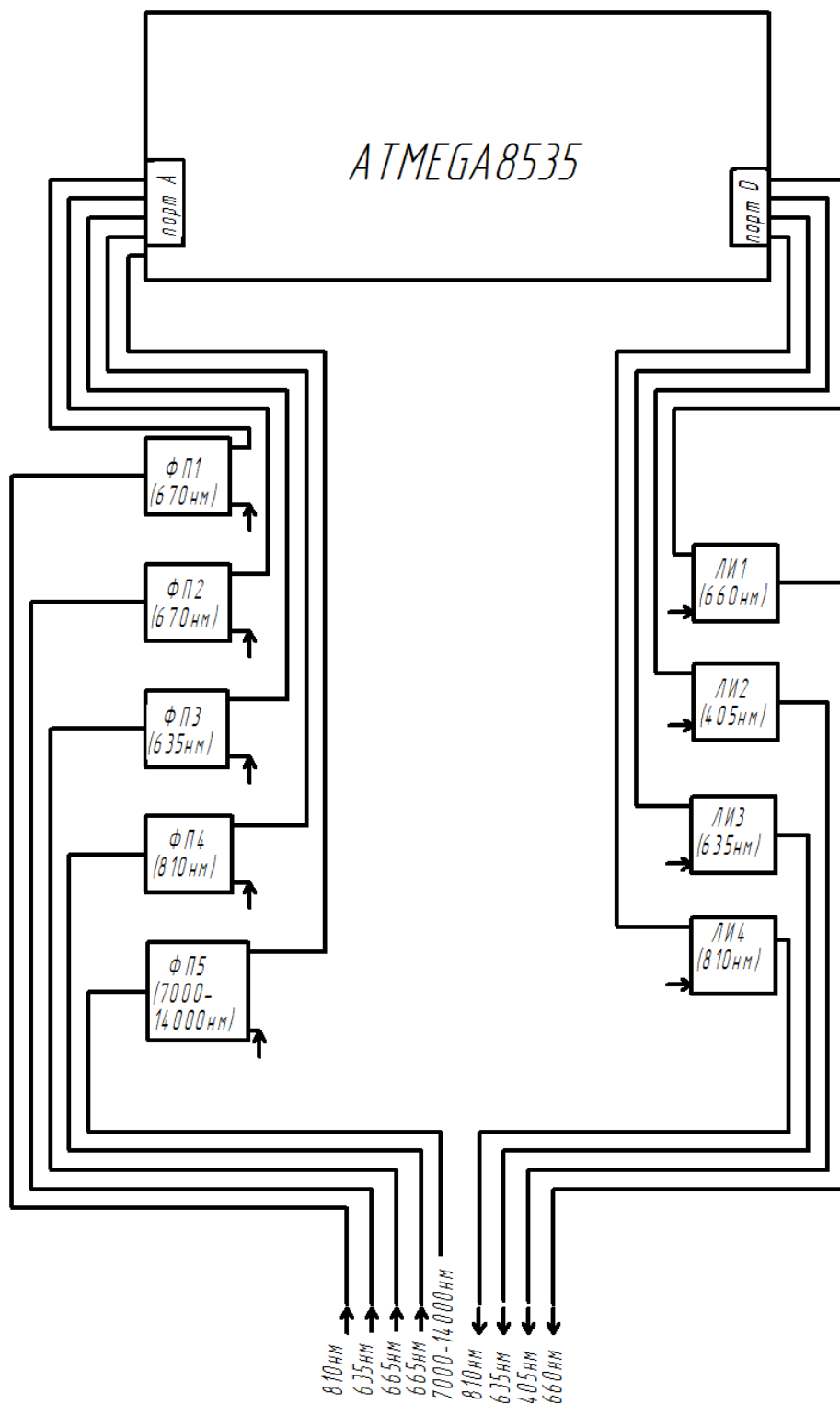


Рис. 1. Функциональная схема разрабатываемой установки

флуоресценции фотосенсибилизатора. Излучатели ЛИЗ и ЛИ4 обеспечивают контроль степени оксигенации тканей в зоне опухоли.

Приемники ФП1 и ФП2 регистрируют излучение флуоресценции опухолевого и смежного с ним участка биологической зоны соответственно. Приемники ФП3 и ФП4 регистрируют обратное диффузное излучение, отраженное опухолевой тканью. [16] Приемник ФП5 предназначен для измерения температуры опухоли по ее собственному излучению в среднем инфракрасном диапазоне

Управление процессами диагностики и лечения методом ФДТ в установке осуществляется с помощью микроконтроллера семейства Mega фирмы Microchip Technology – ATMEGA 8535. Его процессор имеет аналоговый порт А с 8 независимыми входами, на которые поступают сигналы от фотоприемников. Лазерные излучатели управляются обработанными микроконтроллером сигналами через порт D.

Излучение ЛИ передается к зоне опухоли с помощью оптических волокон. Таким же способом в обратном направлении (из зоны опухоли) передаются к ФП излучение флуоресценции, обратное диффузное отраженное излучение и собственное инфракрасное излучение тканей, дающее информацию об их температуре. Аппаратные концы всех оптических волокон оформлены в виде вилок унифицированных оптических соединителей, обеспечивающих разъемное подсоединение к штатным розеткам ЛИ и ФП. На определенном расстоянии от ЛИ и ФП (в нескольких метрах, что достаточно для удаления блочной части установки от зоны воздействия при ФДТ) отдельные волокна объединяются в упаковку и «одеваются» в защитную оболочку, получая форму многоволоконного оптического кабеля. На выходном (дистальном) конце волокна организуются в пространстве в соответствии с рис. 2. При этом для повышения уровня сигнала среднего инфракрасного диапазона на входе приемника ФП5 может применяться система микролинз.

Временные диаграммы одного из возможных вариантов функционирования разрабатываемой установки, адаптированной под фотосенсибилизатор хлоринового ряда «Фотолон», приведены на рис. 3.

Порядок работы установки следующий. Через некоторое время после начала внутривенного введения фотосенсибилизатора (10–30 минут в зависимости от вида, размеров и локализации опухоли и т. п.) совмещают дистальный конец волоконно-оптического блока (оптического кабеля) с зоной опухоли. ЛИ2 и ЛИ1 включают в непрерывном слабоинтенсивном режиме пилотирования.

Путем перемещения дистального конца оптического кабеля и отдельных оптических волокон от ЛИ1 и ЛИ2 относительно опухолевой зоны обеспечивается вписывание последней в световое пятно ЛИ1 с минимальным запасом по диаметру. Вписывание опухолевой зоны в световое пятно лазерного излучателя ЛИ2 выполняется с большим диаметром, достаточным для попадания оптического волокна ведущего к ФП2, на смежный с опухолью участок здоровой ткани.

После завершения процесса совмещения дистального конца оптического кабеля с опухолевой зоной на микроконтроллер поступает команда о начале управляемого оптического воздействия. От ЛИ2 на опухоль через предварительно сориентированное оптическое волокно попадает излучение возбуждения флуоресценции (длина волны 405 нм, длительность 10–20 мс, период повторения 30–60 секунд). Через оптические волокна излучение флуоресценции опухолевой зоны и смежного участка здоровой ткани приходят на входы ФП1 и ФП2, а после оптоэлектронного преобразования и предварительного усиления – на аналоговый вход микроконтроллера.

С небольшим интервалом после завершения воздействия ЛИ2 с той же длительностью и периодом повторения включаются (одновременно либо с небольшим сдвигом по времени) ЛИЗ и ЛИ4. Лазерный излучатель ЛИ1, запускающий фотодинамическую реакцию, включается процессором при условии прекращения роста сигнала от ФП1 и максимального соотношения сигналов ФП1 и ФП2. ЛИ1 воздействует на опухолевую зону с соответствующей эффективной фотодинамической реакции плотностью мощности. Время излучения – 3–5 секунд. После выключения ЛИ1 процессор последовательно включает ЛИ2, ЛИЗ и ЛИ4 и обрабатывает сигналы от ФП1–ФП5. После завершения обработки сигналов от фотоприемников ФП1–ФП5 процессор принимает решение об очередном включении излучателя ЛИ1,

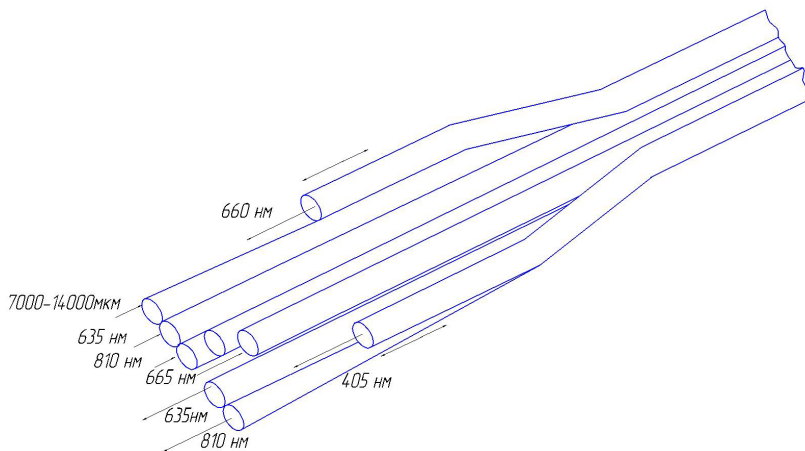


Рис. 2. Реализация волоконно-оптического блока

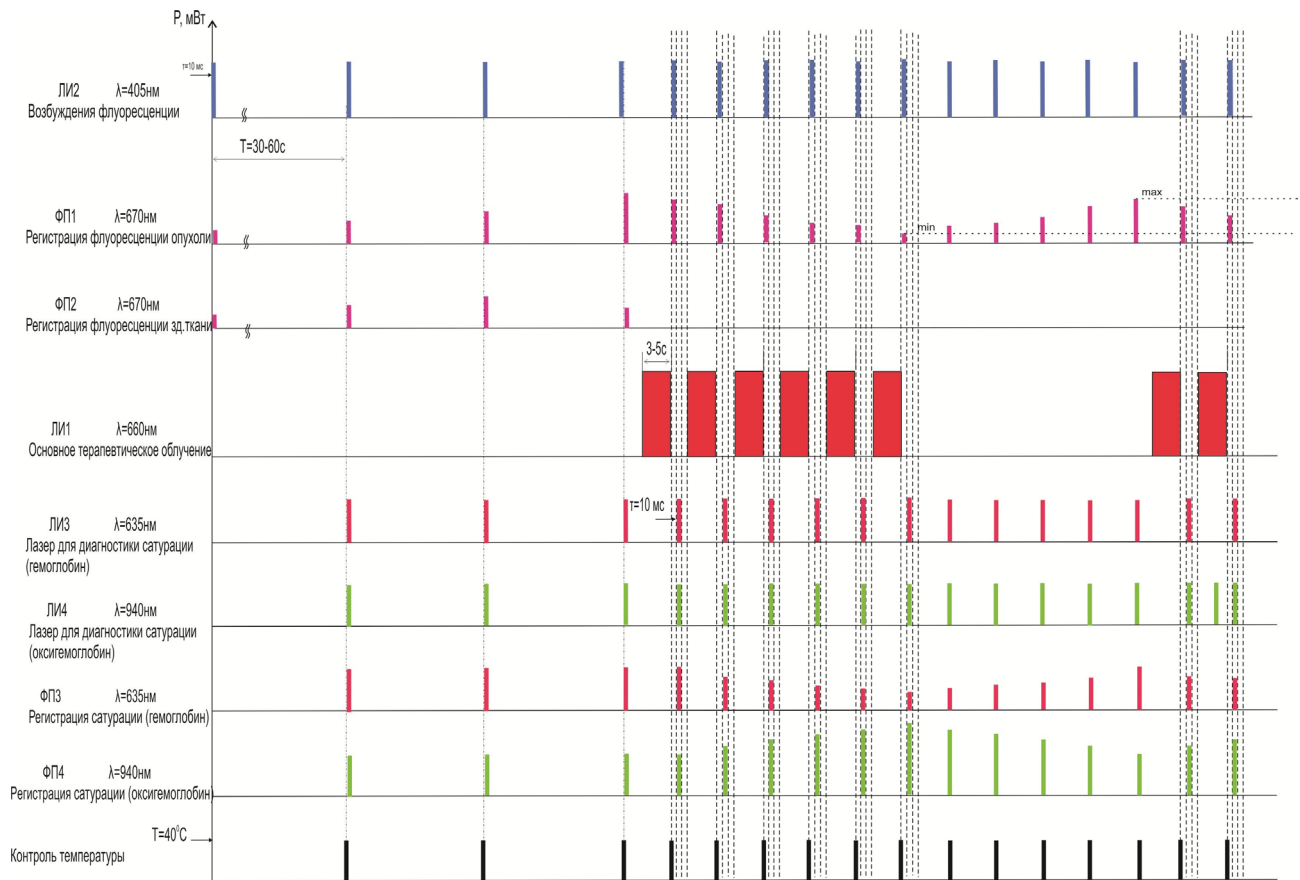


Рис. 3. Временные диаграммы одного из возможных вариантов функционирования установки

либо о запрете его включения. Причиной запрета включения могут служить величины сигналов от ФП1–ФП5, превышающие (либо уступающие по амплитуде) соответствующие пороговые значения.

Таким образом, установка обеспечивает оптический контроль на всех этапах ФДТ следующих процессов и показателей: кинетики накопления и текущего уровня фотосенсибилизатора в опухолевой зоне, а также контраста накопления со здоровыми тканями; степени оксигенации тканей и их температуры в опухолевой зоне; воздействие на опухоль оптическим излучением с длиной волны, соответствующей пику поглощения фотосенсибилизатора, с временными и энергетическими параметрами, учитывающими показатели оптического контроля.

Обсуждение

Выбор лазерных диодов в качестве источников излучения мультиспектральной лечебно-диагностической установки для ФДТ опухолей был предопределен следующими факторами:

- монохроматичностью излучения (ширина спектра по длине волны — 1–2 нм); вариантами исполнения по длинам волн от 360 до 2000 нм; возможностью коррекции длины волны излучения с учетом зависимости от температуры (0,2–0,4 нм/К);
- широким диапазоном исполнений лазерных диодов по выходным мощностям оптического из-

лучения (от единиц мВт до десятков Вт); простотой управления выходной мощностью за счет изменения тока накачки; возможностью работы как в непрерывном, так и модулированном (прерывистом) режиме за счет модуляции тока накачки диода;

- малой длительностью переходных процессов и высоким быстродействием (до десятков ГГц); небольшими габаритами и массой лазерных диодов; их доступной стоимостью; достаточной надежностью работы (ресурс — десятки тысяч часов); высоким К.П.Д. — 70–80% для промышленных образцов.

Кроме того, небольшие размеры тел свечения лазерных диодов (единицы-десятки мкм) и достаточно малые углы индикатрис направленности излучения (20–30°) позволяют эффективно вводить последнее в оптические волокна разных диаметров.

Во всех случаях, кроме контроля температуры, можно использовать обычные кварцевые оптические волокна. Передача излучения видимого диапазона на таких расстояниях может эффективно осуществляться полимерными оптическими волокнами (в частности из полиметилметакрилата). В канале пироприемника ФП5 предлагается использовать поликристаллическое PIR волокно, прозрачное в диапазоне длин волн 3–18 мкм.

Реализация ФП1–ФП4 предполагается в фотодиодном исполнении. В то же время можно спрогнозировать нереализуемость унифицированного схемотехнического решения ФП для контроля

флуоресценции и оксигенации вследствие принципиально различных уровней мощностей регистрируемых излучений. В качестве приемника ФП5 может быть использован малогабаритный фотоприемник оптического излучения пироэлектрический (МГЗЗ, МГЗЗ-01, MURATA IRS-A200 ST-01 и др.).

В цепи «оптическое волокно—ФП—порт А (аналоговый вход процессора)—устройство ввода-вывода (порт D)—ЛИ—оптическое волокно» максимальное время задержки вносит цифровая обработка аналогового сигнала. Ее продолжительность составляет от 50 до 500 мкс в зависимости от амплитуды сигнала.

С относительно небольшой инерционностью установка сможет реагировать и на изменение температуры ткани в облучаемой зоне, так как время отклика пироприемного устройства составляет 50–100 мс.

Приведенный вариант реализации установки с исполнением дистального участка в виде волоконно-оптического узла, удаленного от аппаратной части установки, позволяет диверсифицировать как ее возможные исполнения, так и возможные области применения.

Выводы

Применение для ФДТ опухолей мультиспектральной лечебно-диагностической установки с достаточным быстродействием, конструктивной и системной трансформируемостью (усечение и расширение), возможностью покаскадной и комплексной оптимизации позволит повысить эффективность данного метода лечения.

Литература

1. Benov L. Photodynamic therapy: Current status and future direction. *Med. Princ. Pract.* 2016;24(1):14-28.
2. Chin KK, Trevithick-Sutton CC, McCallum J, Jockusch S, Turro NJ, Scaiano JC, et al. Quantitative determination of singlet oxygen generated by excited state aromatic amino acids, proteins, and immunoglobulins. *Journ Amer Chem Soc.* 2008;130(22):6912-13.
3. Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR. Mechanisms in photodynamic therapy: Part one - photosensitizers, photochemistry and cellular localization. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2004;1:279-93.
4. Berg K, Selbo P, Weyergang A, Dietze A, Prasmickaite L, Bonsted A, et al. Porphyrin-related photosensitizers for cancer imaging and therapeutic applications. *Journ of Microscopy.* 2005;218 (Part 2):133-47.
5. Foster TH, Murant RS, Bryant RG, Knox RS, Gibson SL, Hilf R. Oxygen consumption and diffusion effects in photodynamic therapy. *Radiat Res.* 1991;126(3):296-303.
6. Seshadri M, Bellnier DA, Vaughan LA, Sperryak JA, Mazurchuk R, Foster TH, et al. Light delivery over extended time periods enhances the effectiveness of photodynamic therapy. *Clin Cancer Res.* 2008;14(9):2796-805.
7. Mroz P, Yaroslavsky A, Kharkwal GB, Hamblin MR. Cell death pathways in photodynamic therapy of cancer. *Cancers (Basel).* 2011;3(2):2516-39.
8. Oleinick NL, Morris RL, Belichenko I. The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: What, where, why, and how. *Photochem Photobiol Sci.* 2002;1(1):1-21.
9. Гамалея НФ. Фотодинамическая терапия опухолей: От синицы в руках к журавлю в небе. Экспериментальные и клинические аспекты фотодинамической терапии: Материалы научно-практического семинара с международным участием; 15-16 марта 2013. Черкасы: Вертикаль; 2013, с. 3-9.
10. Жорина ЛВ, Змиевской ГН, Семчук ИП, Филатов ВВ. Исследование влияния временных параметров лазерного излучения на характеристики фотодинамической терапии. *Медицинская техника.* 2012;6:32-6.
11. Гольдман МП, редактор. Фотодинамическая терапия. Москва: Рид Элсивер; 2010. 180 с.
12. Стратонников А, Меерович ГБ, Рябова АВ, Савельева ТА, Лощенов ВБ. Использование спектроскопии обратного диффузного отражения света для мониторинга состояния тканей при фотодинамической терапии. *Квантовая электроника.* 2006;36(12):1103-09.
13. Далидович АА, Марченко ЛН, Федулов АС, Трухачева ТВ, Кривонос ВВ, Зорина ГЕ, и др. Фотодинамическая терапия «Фотолоном» миопической макулопатии. Минск: Парадокс; 2012. 224 с.
14. Тучин ВВ. Оптическая биомедицинская диагностика В 2 томах. Том 1. Москва: Физматлит; 2007. 560 с.
15. Kholin VV, Chepurna OM, Shton' IO, Voytsehovich VS, Pavlov SV, Gamaleia NF, et al. Methods and fiber optics spectrometry system for control of photosensitizer in tissue during photodynamic therapy. *Photonics Applications in Astronomy, Communications, Industry, and High-Energy Physics Experiments.* 2016. Proc. SPIE. P.10031-10038; doi:10.1117/12.2249259.
16. Chepurna O, Shton' I, Kholin V, Voytsehovich V, Popov V, Pavlov S, et al. Photodynamic therapy with laser scanning mode of tumor irradiation. *Optical Fibers and their Applications.* 2015. Proc. SPIE 98161F; doi:10.1117/12.2229030.