



УКРАЇНА

(19) UA (11) 82211 (13) C2  
(51) МПК (2006)  
A61N 5/06  
A61B 18/04

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

### (54) СПОСІБ ФОТОДИНАМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

1

(21) а200506402

(22) 29.06.2005

(24) 25.03.2008

(46) 25.03.2008, Бюл.№ 6, 2008 рік

(72) АСИМОВ МУСТАФО МУХАМЕДОВИЧ, АСИМОВ  
РУСТАМ МУСТАФОВИЧ, РУБІНОВ АНАТОЛІЙ  
МИКОЛАЙОВИЧ, МАМІЛОВ СЕРГІЙ  
ОЛЕКСАНДРОВИЧ, UA, ПЛАКСІЙ ЮРІЙ  
СТЕПАНОВИЧ, UA

(73) ДЕРЖАВНА НАУКОВА УСТАНОВА  
"ІНСТИТУТ ФІЗИКИ ІМЕНІ Б.І.СТЕПАНОВА  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК БЕЛАРУСІ",  
ІНСТИТУТ ПРИКЛАДНИХ ПРОБЛЕМ ФІЗИКИ І  
БІОФІЗИКИ НАН УКРАЇНИ, UA

(56) Джагаров Б.М., Жаврид Э.А., Истомин Ю.П.,  
Чалов В.Н. Двухцветная лазерная  
фотодинамическая терапия опухолей //Жур.  
прикл. спектр. Т. 68. - 2001. - С. 151-153.  
Джагаров Б.М., Чирвонный В.С., Гуринович Г.П.  
Пикосекундная спектроскопия и фотохимия

2

биомолекул. Под ред. В.С. Летохова: - М., 1987, С.  
180-212.

Киселев Г.Д., Лощенов В.Б. Распространение  
лазерного излучения в биологической ткани при  
фотодинамической терапии и диагностике //   
Российский хим. журн. Т. 42. - 1998. С. 53-63.

(57) Спосіб фотодинамічної терапії онкологічних  
захворювань, який включає введення  
фотосенсибілізатора в зону пухлинної тканини і  
вплив на неї лазерним випромінюванням  
одночасно на двох довжинах хвиль, одна з яких  
вибирається, щоб викликати фотодисоціацію  
оксигемоглобіну, а друга вибирається так, щоб  
викликати фотохімічну реакцію  
фотосенсибілізатора з киснем, який  
**відрізняється** тим, що температуру в зоні  
пухлинної тканини підвищують до 42 - 43 °С і  
підтримують її протягом усього періоду  
опромінення.

Винахід відноситься до області медицини,  
зокрема, лікування онкологічних захворювань  
поверхневих органів людини.

Відомий спосіб фотодинамічної терапії (ФДТ)  
онкологічних захворювань, що включає введення  
фотосенсибілізатора і використання джерела  
світла, що забезпечує фотохімічне індуковане  
руйнування клітин [1]. У відомому способі пацієнту  
внутрішньо вводять розчин фотосенсибілізатора,  
який концентрується в пухлині. Потім  
фотосенсибілізатор збуджують низькоінтенсивним  
лазерним випромінюванням. У результаті  
фотохімічної реакції фотосенсибілізатора з  
оточуючими пухлину молекулами кисню  
утворюється високотоксичний для ракових клітин  
синглетний кисень.

Недоліком способу є низька ефективність  
лікування, яка обумовлена тим, що ракові клітини  
ростуть швидше ніж клітини, які відповідають за  
утворення нових кровоносних капілярів, то в зоні  
пухлинної тканини створюється дефіцит молекул  
кисню, який збільшується під час сеансу ФДТ, що  
призводить до піпексії в зоні опромінення [2].

Найближчим по технічному рішенняню до  
пропонованого способу, є двоколірна лазерна  
фотодинамічна терапія пухлин, яка базується на  
введенні фотосенсибілізатора в зону пухлинної  
тканини й одночасному впливі лазерним  
випромінюванням при двох різних довжинах хвиль  
- прототип [3].

Причому, довжини хвиль лазерного  
випромінювання підбираються таким чином, щоб  
забезпечити одночасний вплив на  
фотосенсибілізатор і оксигемоглобін крові.  
Використання другої довжини хвилі  
випромінювання лазера викликає фотодисоціацію  
оксигемоглобіну, і, тим самим, сприяє підвищенню  
локальної концентрації молекулярного кисню в  
зоні опромінення. Таким чином, додаткове  
підживлення вільним молекулярним киснем  
значно поліпшує терапевтичний ефект способу  
ФДТ.

Суттєвим недоліком способу є невисокий його  
терапевтичний ефект із-за низького квантового  
виходу фото дисоціації оксигемоглобіну, що не  
перевищує 10% [4].

(13) C2

(11) 82211

(19) UA

Задачею винаходу є підвищення ефективності способу фотодинамічної терапії онкологічних захворювань.

Поставлена задача вирішується наступним чином.

У способі фотодинамічної терапії онкологічних захворювань, який заснований на уведенні фотосенсибілізатора в зону пухлинної тканини й одночасному впливі лазерним випромінюванням при двох довжинах хвилі, температуру в зоні пухлинної тканини підвищують до  $42^{\circ}\text{C}$ – $43^{\circ}\text{C}$  і підтримують її протягом усього періоду опромінення.

Сутність запропонованого винаходу пояснюється малюнками, які отримані на основі експериментальних досліджень, де:

На Фіг.1 зображена діаграма зміни ступеня насичення оксигемоглобіном артеріальної крові в кожній кровоносній судині під час впливу лазерним випромінюванням з  $\lambda=638\text{мкм}$  при нормальній температурі тіла  $-36^{\circ}\text{C}$ .

На Фіг.2 зображена залежність зміни величини насичення артеріальної крові оксигемоглобіном від температури в зоні впливу лазерним випромінюванням.

В основі можливості впливу на величину локальної концентрації вільного молекулярного кисню в зоні пухлини лежить використання явища залежності квантового виходу фотодисоціації оксигемоглобіну крові *in vivo* від температури, яке отримано авторами експериментально.

З діаграми на Фіг.1 видно, що при впливі випромінюванням лазера величина насичення артеріальної крові оксигемоглобіном при температурі тіла  $36^{\circ}\text{C}$  знижується на 1,3%. Це свідчить про вивільнення кисню в зоні впливу в результаті фотодисоціації оксигемоглобіну з квантовим виходом фотодисоціації оксигемоглобіну  $\sim 10\%$ . Причому, вивільнення кисню відбувається одночасно з початком опромінення і продовжується протягом усього періоду впливу лазерним випромінюванням, як це видно з Фіг.1.

При збільшенні температури в зоні пухлинної тканини від  $36^{\circ}\text{C}$  до  $42^{\circ}\text{C}$  насичення артеріальної крові оксигемоглобіном зменшується, як це видно з Фіг.2, від 1,3% до 2,4%, тобто в 1,8 рази. Це свідчить про більш значне вивільнення молекулярного кисню в крові в результаті фотодисоціації оксигемоглобіну. При цьому квантовий вихід фотодисоціації оксигемоглобіну складає  $\sim 18\%$ .

Як видно з Фіг.2 при температурі порядку  $29^{\circ}\text{C}$  зміни у величині насичення артеріальної крові оксигемоглобіном не спостерігається, а, при підвищенні температури вона росте, досягаючи своєї максимальної величини при температурі близько  $42^{\circ}\text{C}$ – $43^{\circ}\text{C}$ .

Таким чином, підвищення температури тіла в зоні пухлинної тканини до  $42^{\circ}\text{C}$ – $43^{\circ}\text{C}$  забезпечує при впливі на пухлину лазерним випромінюванням, збільшення локальної концентрації вільного молекулярного кисню в 1,8 за рахунок збільшення квантового виходу фотодисоціації оксигемоглобіну в крові до 18-20%, що забезпечує підвищення

ефективності способу фотодинамічної терапії онкологічних захворювань, де молекулярний кисень є важливим і обов'язковим компонентом фотодинамічної реакції.

Джерела інформації, які прийняті до уваги:

1. Pass H.I. "Photodynamic therapy in oncology: mechanism and clinical use". J Natl. Cancer Inst. Vol. 85. N 6. (1993) P.443-456.

2. А.А.Стратонников, В.Б.Лощенов, А.Ю.Дуплик, В.И.Конов. Российский хим. журн, Т.42, (1998) С.53-67.

3. Б.М.Джагаров, Э.А.Жаврид, Ю.П.Истомин, В.Н.Чалов. Двухцветная лазерная фотодинамическая терапия опухолей. Жур. прикл. спектр. Т.68, (2001) С.151-153.

4. Б.М.Джагаров, В.С.Чирвоный, Г.П.Гуринович. "Пикосекундная спектроскопия и фотохимия биомолекул", под ред. В.С.Летохова, Москва (1987) С.180-212.

