



УКРАЇНА

(19) UA (11) 16909 (13) U
(51) МПК
A61N 5/067 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОПРОМІНЕННЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

1

2

(21) u200606760

(22) 19.06.2006

(24) 15.08.2006

(46) 15.08.2006, Бюл. № 8, 2006 р.

(72) Каневський Валерій Олександрович, Капустин Володимир Олександрович, Солодовников Володимир Ілліч

(73) Каневський Валерій Олександрович, Капустин Володимир Олександрович, Солодовников Володимир Ілліч

(57) 1. Спосіб опромінення онкологічних хворих що включає опромінення ділянок організму ультрафіолетовим випромінюванням, який **відрізняється** тим, що опромінюють пухлину монохромним світлом в діапазоні 382-385 нм.

2. Спосіб опромінення онкологічних хворих за п. 1, який **відрізняється** тим, що щільність енергії монохромного світла становить 100-150 мВт/см².

Розробка відноситься до медицини, а саме до онкології, і може бути застосована при комплексному лікуванні злоякісних пухлин різної етіології із застосуванням лазерного променя.

У літературі, присвяченій низько інтенсивній лазерній терапії різних захворювань, у списку протипоказань на першому місці стоїть онкологія. Проведені різними вченими дослідження показали нижченаведені негативні наслідки такого впливу:

- спостерігалася стимуляція росту кліток асцитної карциноми Ерліха в дослідках in vitro при впливі He-Ne лазера [Москалик К. et al. 1980].

- виявлена стимулююча дія на пухлину різних видів низько інтенсивного лазерного опромінення у тварин - пухлиноносіїв [Москалик К. із співавторами. 1981].

- відзначена стимуляція росту меланоми Гардинг-Насси, аденокарциноми 765 і саркоми 37 при впливі He-Ne (633нм) і імпульсного азотного лазерів (340нм) [Пльїн А 1980, 1981, 1983; Плетньові. 1980, 1985, 1987].

- отримана стимуляція росту доброякісних пухлин молочних залоз в експериментальних пацієнтів при впливі He-Ne лазера [Панина Н. із співавторами, 1992].

- спостерігалися стимуляція росту й збільшення частоти метастазування таких пухлин, як: лімфосаркома Плісса, меланома В-16, асцитна карцинома Ерліха, аденокарцинома легенів Льюїса, при впливі на них He-Ne лазером [Зиринов Б. 1998].

- відзначена стимуляція росту в одних випадках і гальмування в інших при проведенні експе-

риментів по впливу низько інтенсивного лазерного опромінення (480нм і 640нм) на культивовані клітини злоякісних пухлин людини (меланома, пухлина молочної залози й товстої кишки) [Dasdia T. et al. 1988].

Аналогічні результати отримані при впливі низько інтенсивного лазерного опромінення на колонії різних злоякісних клітин аргонним лазером або лазером на барвниках з накачуванням генерації аргонним лазером із щільністю потужності 8, 5-5,0мВт/см². [Fu-Shou Yangetal, 1986].

Спостерігалася ініціація меланоми в експериментах при опроміненні тварин у широкому інтервалі хвиль монохромного випромінювання, зокрема на хвилях які відповідають лініям 302, 313, 365, 405, 436нм. [www.panas.org/cai/content/abstract/90/14/6666].

Внаслідок викладених проблем, використання лазерного впливу на пухлини обмежується високо інтенсивним лазерним опроміненням окремих ділянок організму, яке викликає загальну деструкцію тканин і відповідно пухлинної тканини.

Загальними недоліками такого способу впливу на пухлини є складності забезпечення локальності опромінення, визначення точної дози впливу, або мінімально необхідної дози впливу, яка викликає мінімальну деструкцію суміжних з пухлиною тканин. В зв'язку з тим, що промінь діє на поверхню, а не на всю товщину тканини, такий спосіб впливу переважно використовується для пухлин, які знаходяться на поверхні шкіри, або на невеликій глибині під нею. Спосіб впливу пов'язаний загибеллю суміжних з пухлиною тканин, з наступною трива-

(19) UA (11) 16909 (13) U

лою епітелізацією рани, гіперрубцюванням в післяопераційному періоді. Для зменшення негативних наслідків впливу застосовують додаткові дослідження або додаткову спеціальну апаратуру в процесі опромінення для контролювання параметрів впливу та зони впливу методами ультразвукової та диференціальної термометрії, для управління лазерним променем за допомогою комп'ютера, алгоритми розрахунків для врахування, наприклад інерційності нагріву і т.п. Деструкція забезпечується в першу чергу параметрами теплового впливу які і забезпечують деструкцію, а не довжиною хвилі променя, яка не є функціональним параметром потужності теплового впливу і тому не має суттєвого значення.

Відомий спосіб деструкції ракових клітин [див. патент Росії №2147847, МПК А61В18/00, дата публікації 27.04.2000] який передбачає дію на пухлину лазерним випромінюванням з щільністю потужності $0,5\text{--}2\text{Вт/см}^2$ з довжиною хвилі $(1,264 \pm 0,01)\text{мкм}$.

Як і будь-який спосіб деструкції променем, такий спосіб пов'язаний із загибеллю суміжних з пухлиною тканин, з наступною тривалою епітелізацією рани, гіперрубцюванням в післяопераційному періоді. Недоліком способу також є те, що в способі, для забезпечення локальності опромінення, забезпечення дозованих параметрів, терміну впливу та для контролювання параметрів застосовувалися методи ультразвукової та диференціальної термометрії. Управління лазерним випромінюванням в способі здійснювалося за допомогою комп'ютеру, що суттєво ускладнює здійснення методу.

Відомий спосіб лікування новоутворень шкіри шляхом деструкції світловим променем [див. патент Росії №2143237, МПК А61В18/00, дата публікації 27.04.2000] в якому застосовують сфокусований та сконцентрований промінь світла діаметром $0,3\text{--}0,5\text{см}$ з діапазоном хвиль $400\text{--}760\text{нм}$ та з експозицією $2\text{--}20$ хвилин.

Як і будь-який спосіб деструкції променем, спосіб пов'язаний з загибеллю суміжних з пухлиною тканин, з наступною тривалою епітелізацією рани, гіперрубцюванням в післяопераційному періоді. Експозиція за способом має великі межі границь, в той час, як тепла деструкція певної пухлини потребує конкретного значення, а не широкого інтервалу її меж. Для запобігання суттєвій деструкції навколишніх здорових тканин спосіб необхідно доповнити невизначеним механізмом визначення експозиції для конкретної пухлини. Відсутність механізму визначення експозиції в способі не забезпечує індивідуального обережного поводження з тканинами.

Відомий спосіб вилучення гемангіом [див. патент СРСР №1796199 МПК А61Н5/06, дата публікації 23.02.93] за яким на поверхню ураженої шкіри впливають опроміненням з довжиною хвилі 532нм при щільності енергії $900\text{--}2300\text{см}^2$.

Як і будь-який спосіб деструкції променем, спосіб пов'язаний з загибеллю суміжних з пухлиною тканин, з наступною тривалою епітелізацією рани, гіперрубцюванням в післяопераційному періоді.

Відомий спосіб лікування злоякісних пухлин

шкіри [див. а.с. СРСР №629932, МПК А61Н5/00, дата публікації 30.10.81р.] який передбачає розріз шкіри та підшкірної клітчатки навколо пухлини сфокусованим променем CO_2 лазера відступаючи від границь пухлини $1,5\text{--}2\text{см}$, створення променем навколо пухлини блокуючого валу, який на думку авторів, запобігає впровадженню пухлинних клітин в навколишні здорові тканини, протягом наступної деструкції самої пухлини.

Такий спосіб передбачає додаткову суттєву деструкцію променем здорової тканини, тому такий спосіб пов'язаний загибеллю суміжних з пухлиною тканин, з наступною тривалою епітелізацією рани, гіперрубцюванням в післяопераційному періоді.

За даними авторів [див. Плетнев С.Д. з співавторами Радянська медицина, 1985, №4, стор.92-94] при такому способі лікування раку шкіри протягом термінів спостереження до 5 років створюються та розвиваються місцеві рецидиви пухлин. Це явище виявлене внаслідок додаткових наступних досліджень авторів і по суті не є недоліком лише цього способу. Його можна пояснити на підставі низки вище викладених досліджень, а саме: при обробці променем поверхні на границях обробки створюються зазначені вище умови для виникнення та стимуляції зросту злоякісних пухлин.

Завданням розробки є створення способу опромінення онкологічних хворих в якому, внаслідок емпіричним шляхом підібраних параметрів променевого впливу забезпечується гальмування росту пухлин та значний відсоток первинного вилікування без застосування деструкції тканин та загибелі суміжних з пухлиною тканин, та наступної тривалої епітелізації рани в післяопераційному періоді.

Для вирішення цього завдання спосіб опромінення онкологічних хворих що передбачає опромінення ділянок організму ультрафіолетовим випромінюванням.

Новим в способі опромінення онкологічних хворих є те, що опромінюють пухлину монохромним світлом із довжиною хвилі в діапазоні $382\text{--}385\text{нм}$.

Внаслідок застосування емпіричним шляхом підібраних параметрів променевого впливу на відміну від відомих результатів опромінення у суміжних діапазонах, в яких різними дослідниками виявлена стимуляція росту пухлин, опромінення в діапазоні що заявлено забезпечує гальмування росту пухлин та значний відсоток первинного вилікування без застосування деструкції тканин та загибелі суміжних з пухлиною тканин.

В конкретних варіантах застосування способу опромінення онкологічних хворих застосовують щільність енергії монохромного світла в діапазоні $100\text{--}150\text{мВт/см}^2$.

Внаслідок застосування зазначених параметрів променевого впливу забезпечується оптимізація терміну впливу на пухлину і відповідно спрощення здійснення способу.

Запропонований спосіб опромінення онкологічних хворих ілюструється прикладами.

Дослідження способу здійснювали на прикладах його застосування. Зазначені дослідження проводилися на договірних засадах в Інституті

фармакології та токсикології АМН України (ІФТ) 03057, м. Київ, вул. Ежена Потье, 14.

Дослідження протипухлинної активності проводилось на нелінійних білих щурах. У досліджах було використано 25 щурів-самиць, масою $110,0 \pm 20,0$ г, які були отримані з віварію Інституту фармакології та токсикології АМН України. Тварин розподіляли на дослідні та контрольну групи за методом рандомізації з попереднім карантинном протягом 14 днів. Тварини з помітними ознаками незадовільного стану здоров'я у дослідженнях не використовувались.

Ідентифікація тварин проводилася з використанням системи індивідуальних кольорових міток на тілі. Тварин утримували у стандартних умовах віварію за температури $22-24^{\circ}\text{C}$ та відносної вологості 30-70%, з вільним доступом до корму та води. Використовували корм для лабораторних тварин виробництва АТЗТ "Фенікс", Україна, Київ. Тварини розміщувались у клітках з полікарбонату розміром (550x320x180)мм. Клітки були забезпечені скляними поїлками. Кожна клітка мала етикетку, на якій було вказано номер теми, вид тварин, їхні номери, стать, дози опромінення. Підстилкою слугувала тирса з деревини листових порід.

Протипухлинна активність опромінювання за способом вивчалась [за методом див. Експериментальна оцінка протипухлинних препаратів в СССР й США (под ред. З.П. Софьиной, Я.Б. Сыркина (СССР), А. Голдина, А. Кляйна (США)).-М.: Медицина, Лит. изд., 1979.-286с., та Доклінічні

дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації // За ред. О.В. Стефанова. - Київ - 2001. - 527с.] на моделі експериментального злоякісного пухлинного росту - саркомі 45, яка входить до обов'язкових методів при оцінці протипухлинної дії.

Саркома 45. Пухлина представляє собою веретенноклітинну саркому, що виникла в результаті введення диметилбензантрацену у підшкірну клітковину нелінійного щура. Досліджуваний параметр ефекту - відсоток гальмування росту пухлини за об'ємом $> 50,0\%$ - $70,0\%$.

Результати досліджень були оброблені за методом варіаційної статистики. Тварин виводили з експерименту на 28 добу після трансплантації пухлини (передозований ефірний наркоз).

На четверту добу після трансплантації саркоми 45, тваринам було проведено опромінення пухлинних тканин, лазерним променем в діапазоні 382-385нм. Щільність енергії опромінення складала $100-150 \text{ мВт/см}^2$. Для опромінення було застосовано перестроюваний твердотільний фемтосекундний лазер на базі кристалу титанат-сапфір (Ti: Sapphire), який працював на 2-й гармоніці з частотою проходження імпульсів 76мгц. Протипухлинну дію, в динаміці, визначали за відсотком гальмування росту пухлини за об'ємом. Вимірювання проводили через 9 діб, 12 діб та 16 діб після трансплантації експериментальної пухлини (табл. 1). Порівняння отриманих результатів у дослідній групі проводили з контролем (тваринам з саркомою 45, яким опромінення не проводили).

Таблиця 1

Вплив опромінення на ріст саркоми 45

№ п/п	Групи тварин	9 доба*		12 доба*		16 доба*		28 доба*
		Об'єм пухлини, см^3	Гальмування росту пухлини, %	Об'єм пухлини, см^3	Гальмування росту пухлини, %	Об'єм пухлини, см^3	Гальмування росту пухлини, %	
1	Тварини з пухлинами, опромінені тимус	$5,86 \pm 0,53$	51,83	$21,21 \pm 1,82$	49,00	$33,51 \pm 3,00$	45,00	4/5
2	Тварини з пухлинами, контроль	$12,17 \pm 1,17$	-	$41,60 \pm 3,78$	-	$60,90 \pm 5,85$	-	8/15

Примітка: * - доба після трансплантації саркоми 45

При проведенні опромінення пухлини саркоми 45 за способом виявлена протипухлинна дія: відсоток гальмування росту пухлини за об'ємом протягом спостережень змінювався від 51,83% до

45,00% в порівнянні з контролем. Відсоток первинного вилікування для опроміненої групи тварин становив 20,0%.