

Т.С. Завадська¹І.І. Бойко²А.Г. Бойко¹¹Міжнародна академія
біоенергетологій²Інститут експериментальної
патології, онкології
та радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького
НАН України, Київ, Україна**Ключові слова:** фотодинамічна
терапія, фотосенсибілізатори,
онкологічні захворювання.

ФОТОДИНАМІЧНА ТЕРАПІЯ В ОНКОЛОГІЇ

Проведено аналіз даних наукової літератури щодо розвитку методу фотодинамічної терапії (включаючи розробку фотосенсибілізаторів), а також щодо механізмів її дії. Наведено перелік онкологічних захворювань, у лікуванні яких застосовували цей метод, розглянуто ефективність останнього, проаналізовано переваги й недоліки. Фотодинамічну терапію відносять до сучасних неінвазивних методів лікування передракових і онкологічних захворювань; метод заснований на використанні лазерного випромінювання, здатного в присутності фотосенсибілізаторів генерувати синглетний кисень і вільні радикали, які запускають у пухлинних клітинах і тканинах фотохімічні реакції з подальшим руйнуванням їх білкових структур. Головною перевагою зазначеного методу є висока ефективність, органозберігаюча технологія, низька системна токсичність по відношенню до життєво важливих органів людини. У статті обговорюються невирішені актуальні питання щодо застосування фотодинамічної терапії в лікуванні пацієнтів зі злоякісними пухлинами.

За даними Міжнародної агенції дослідження раку (International Agency for Research on Cancer — IARC) ВООЗ у 185 країнах світу в 2020 р. зареєстровано 19,3 млн первинних пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, 10 млн онкологічних хворих померли; пацієнтів з онкологічними хворобами, що прожили понад 5 років після встановлення діагнозу та первинного лікування, налічують 50,6 млн [1]. В Україні зареєстровано близько 1 млн таких пацієнтів, в 2019 р. виявлено 138 509 нових випадків злоякісних пухлин, померли 61 289 онкологічних хворих [2]. Сучасні методи лікування (хірургічні втручання, променева терапія, хіміотерапія) достатньо ефективні, але не гарантують повного одужання, особливо, при розповсюджених стадіях захворювання та при прогресуванні останнього. Ефективність хіміо- і променевої терапії лімітовані резистентністю (первинною та набутою) пухлинних клітин до використовуваних препаратів та іонізуючого опромінення. Тому, незважаючи на поступове підвищення показників загальної та безрецидивної виживаності пацієнтів, показники летальності достатньо стабільні. Попри вдосконалення методів ранньої діагностики онкологічної патології та прогресу створенні нових лікарських препаратів зберігається потреба в пошуку нових додаткових підходів до лікування (Supplement therapy) пацієнтів з раковими та передраковими захворюваннями, передопераційної підготовки, профілактики розвитку рецидивів та метастазів, паліативного лікування на термінальних стадіях.

Фотодинамічну терапію (ФДТ) відносять до сучасних, високо ефективних неінвазивних методів лікування пацієнтів з передраковими станами та онкологічними захворюваннями. ФДТ заснована на впливі лазерного випромінювання на фотосенсибілізатор (ФС), що генерує синглетний кисень і

вільні радикали, які запускають фотохімічні реакції в пухлинних клітинах з подальшим руйнуванням білкових структур і активацією імунних реакцій. Тим самим ФДТ здатна викликати як загибель пухлинних клітин, так і запускати місцевий і системний протипухлинний імунітет, що забезпечує контроль за перебігом захворювання та профілактику можливих рецидивів. Виходячи з викладеного, ФДТ може бути віднесена до методів Supplement therapy.

Історія розробки ФДТ. Починаючи з 70-х років минулого століття, в науковій літературі з'явилися результати перших фундаментальних досліджень ефектів ФДТ на тваринах з експериментальними пухлинами та клінічних спостережень; у подальшому розпочався активний пошук нових ФС для проведення ФДТ [3].

В Україні біля витоків створення ФДТ як нової технології лікування при онкологічних захворюваннях стояв професор М.Ф. Гамалія (1932–2016). Протягом 50 років він очолював лабораторію квантової нанобіології Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького Національної академії наук України, що стала колискою не тільки лазерної медицини, але й ФДТ. Ще в 1972 р. М.Ф. Гамалія та Р.Є. Кавецький як розробники методу використання лазера в експерименті та клініці були удостоєні Державної премії УРСР в галузі науки і техніки [4]. Саме ці дослідження показали, що в основі лікувальної дії лазерного опромінення лежить наявність у крові ендogenous порфіринів і молекулярного кисню як основних фотоакцепторів; дозволили сформулювати поняття «фотодинамічна модифікація крові» — оптимізована, математично вивірена за світловими параметрами та дозами, низько-інтенсивна дія на кров, наслідками якої є морфологічні зміни елементів крові, локальні та системні ефекти.

У низці наукових центрів активно здійснювався пошук ФС. Одним із перших ФС був тетра-пара-сульфобеніл порфірин. Експерименти на лабораторних тваринах дали хороші результати, проте ці сполуки проявляли дерматотоксичність і швидко руйнувалися. ФС гідроксиалюмінію сульфофталоціанін також був дерматотоксичним, мав недостатньо високу селективність накопичення в тканинах пухлин, а також тривалий час затримувався в тканинах організму. Тому наукова медична громадськість гідно не оцінила ФДТ як альтернативний метод лікування при онкологічній патології [5, 6]. Зазначені недоліки були усунуті при дослідженні хлорину і хлориноподібних ФС. Хлорин структурно схожий на порфірин, але має на один подвійний зв'язок менше. Він здатний істотно більше поглинати енергію світла в частині червоного спектра, тим самим збільшуючи глибину проникнення світла в тканини. Прикладом такого класу ФС став фотодітазин (Д-метилглюкомінова сіль хлорину Е6) зі спектром максимуму поглинання при 662 нм. Було розроблено ФС хлорин Е6, отриманий з ціанобактерій роду *Spirulina*. Наявність у препараті полівінілпіролідону істотно підвищила його водорозчинність, біодоступність і збільшила час циркуляції в крові (максимальне накопичення в пухлинній тканині — через 3 год, слідові кількості в крові — до 24 год) [6]. Пізніше запропоновано новий ФС бактеріохлорин з високою проникністю в тканини, який справляв фотодинамічні ефекти *in vitro* на пухлинних клітинах жовчних шляхів людини, *in vivo* — в організмі мишей з пухлинами. Використання цього препарату забезпечувало високу ефективність ФДТ проти грампозитивних і грамнегативних бактерій [7, 8]. Сьогодні описані 3 групи пухлиноспецифічних ФС. ФС 1-го покоління — гематопорфіринові деривати — водорозчинна суміш порфіринів, очищена фракція; похідні 5-амінолевулінової кислоти. Ці ФС мають високу фототоксичність і ефективні тільки при поверхневих новоутвореннях. ФС 2-го покоління — фталоціаніди; бактеріохлорини. Вони мають високу туморотропність, високий вихід синглетного кисню і низьку фототоксичність. ФС 3-го покоління — модифіковані ФС 2-го покоління, приєднані до носіїв (моноклональних антитіл, біологічних кон'югатів), що володіють тропністю до мембранних структур пухлинних клітин [9].

Наприкінці 90-х років минулого століття почали розробляти нові напрямки лазерної медицини — флуоресцентну діагностику і ФДТ для пацієнтів з базальноклітинним і плоскоклітинним раком шкіри, метастазами в шкіру меланоми і раку молочної залози, раком верхньої і нижньої губи [10]. На основі наукової оцінки можливостей і ефективності лазерної хірургії і ФДТ злоякісних новоутворень різних локалізацій (раку шкіри (меланоми); раку язика, нижньої губи, слизової оболонки рота; раку ЛОР-органів, стравоходу, шлунка, прямої кишки, сечового міхура, легені; пухлин жіночої стате-

вої сфери та ін.) ці методи отримали законодавчу базу і включені в протоколи лікування при злоякісних захворюваннях як високотехнологічна медична допомога [6, 11, 12]. Процес ФДТ здійснюється в кілька етапів: введення препарату ФС, яке триває від 2 до 3 год; накопичення ФС в патологічних тканинах; флуоресцентна діагностика; розрахунок параметрів ФДТ; складання плану ФДТ і проведення процедури. За даними сукупності результатів клінічних випробувань можна підсумувати, що ефектом ФДТ у хворих з пухлинами різної локалізації (II–III стадії) є досягнення (покращення) об'єктивного лікувального ефекту, а при спостереженні впродовж 12–60 міс — стабілізації процесу і збільшення тривалості життя [13]. Слід зазначити, що описані окремі випадки неефективного використання методу ФДТ при лікуванні пухлинних захворювань, наприклад еритроплакції Кейра [14].

Було також запропоновано використовувати сонодинамічну терапію з ФС (ультразвук + ФС хлорин Е6), а також комбінацію сонодинамічної та фотодинамічної терапії для лікування при злоякісних новоутвореннях [3, 15]. Ще одним аспектом використання ФДТ у онкологічних хворих є лікування ран та виразок, що тривало не загоюються (з антибіотикорезистентною флорою) [16].

На сьогодні обгрунтовано виглядає точка зору, що, незважаючи на наявність низки недостатньо досліджених питань, використання ФДТ в клінічній онкології може бути розширене і вельми потрібне [9].

Механізм дії. Відомо, що велика частина пухлинних клітин в організмі уникає розпізнавання і знищення імунною системою. У процесі росту пухлини на поверхні малігнізованих клітин формується слизовий глікопротеїдний шар, який створює «камуфляж» і захищає їх від розпізнавання клітинами імунної системи. За допомогою ФДТ вдається зруйнувати такий захист. Пухлинні клітини завдяки зміненій плинності компонентів цитоплазматичної мембрани здатні вибірково поглинати і накопичувати в собі ФС. Протипухлинну дію ФДТ пов'язують із впливом лазерного випромінювання на ФС з подальшим генеруванням синглетного кисню і вільних радикалів. У клітинах пухлини ці сполуки запускають фотохімічні реакції з подальшим руйнуванням їх білкових структур. На сьогодні вивчено і детально описано спін-катализ у процесах фото- та біоактивації молекул кисню. Окиснювальне пошкодження клітин пов'язане з формуванням синглетного кисню, який має рекордно великий час життя в розрядженому стані — 4600 с, або 1,27 год [17].

Такі сполуки кисню здатні ефективно інактивувати навіть віруси SARS-CoV-2 *in vitro* при використанні ФДТ і ФС радахлорин. На моделі перещеплюваної культури клітин Vero E6 за допомогою ФДТ з використанням ФС в концентрації 0,05–0,5 мкг/мл вдалося знизити титр вірусу SARS-CoV-2 до цитопатичної дози 10^3 ЦПД₅₀ [18]. Однак слід зауважи-

ти, що для вироблення оптимальної стратегії ФДТ треба розуміти механізми генерації та способи гасіння синглетного кисню, його взаємодії з компонентами клітини (цитоплазматичною мембраною, вмістом цитоплазми).

Водночас пухлинна тканина руйнується в результаті як прямого її пошкодження активними сполуками кисню (апоптоз або некроз пухлинних клітин), так і опосередковано — завдяки блокаді судин, що живлять пухлину, з подальшим руйнуванням ендотеліальних клітин, судинної дилатації, агрегації тромбоцитів. Утворений у результаті руйнування пухлини клітинний детрит (денатурований і нативний білок) стає чужорідним, розпізнається клітинами імунної системи і, як наслідок, активуються реакції протипухлинного імунітету. При низьких дозах ФДТ в лімфатичних вузлах відбувається активація антиген-специфічних Т-клітин з наступним синтезом Т-клітин-ефекторів і простих Т-клітин [19, 20].

Переваги та недоліки ФДТ. ФДТ як спосіб лікування при онкопатології має низку переваг: ефективність підтверджена клінічно, видимість результатів фіксують після одноразового застосування, за необхідності терапію повторюють багаторазово до досягнення повного лікувального ефекту, не вимагає наркозу, безболісна і безкровна, має низьку системну токсичність, зміцнює імунітет, не дає ускладнень, суттєво зменшує частоту місцевих рецидивів.

З недоліків і побічних ефектів ФДТ слід зазначити недостатню високу селективність накопичення ФС в тканинах пухлини, тривале затримання їх у здорових тканинах, що провокує фототоксичність для шкірних покривів і необхідність захисту від потрапляння сонячного світла на тіло пацієнта. Також відзначають малу проникність лазерного опромінення до новоутворень, що розташовані глибоко під шкірними покривами всередині організму.

Показання до застосування ФДТ. Відпрацьовану тактику поєднання ФДТ і Supplement-терапії застосовують при найрізноманітніших захворюваннях: гнійно-запальних (шкіри, слизових оболонок порожнини рота, носоглотки, сечостатевої сфери), безплідді, онкопатології (у тому числі у хворих на рак передміхурової залози, молочної залози, а також із неоперабельними пухлинами мозку) [13].

Особливу ефективність і незмінно високі результати відзначено при використанні ФДТ в лікуванні новоутворень шкіри (меланома, плоскоклітинний рак шкіри та ін.) та слизових оболонок. За допомогою ФДТ видаляють без рубців конділоми, бородавки, папіломи, коригують інші дерматози. Метод виявився ефективним і при лікуванні вірусних захворювань: папіломатозу, проявів інфікування герпесвірусами різних типів (вірус простого герпесу, цитомегаловірус, вірус Епштейна — Барр), аутоімунних нейровірусних інфекцій.

Щодо клінічного використання ФДТ в онкології залишається ряд невирішених питань. Важливо

встановити і оптимізувати дози світлового випромінювання, ФС і тимчасові точки лазерного впливу, а також кількість повторюваних сеансів. Для цього необхідні розширені фундаментальні дослідження максимумів накопичення ФС різними органами і тканинами (відповідно до локалізацій пухлинних вогнищ) і строгий облік індексів селективності ФС (пухлина/здорова тканина) в різні часові терміни. Особливо важливим моментом вважаємо параметр тривалості утримування ФС в тканинах пухлин, який може оптимізувати наступні дози препарату і скоротити економічні витрати. Дані, представлені в доступній літературі, є недостатніми. Потрібний також ретельний аналіз найближчих і віддалених результатів застосування ФДТ (вплив на тривалість безрецидивного періоду і виживаність пацієнтів з пухлинами різної локалізації, гістогенезу, стадії захворювання), подальше відпрацювання режимів застосування методу.

Оскільки складовою ефекту ФДТ є імуномодулювальний вплив (ФДТ-опосередкована імунотерапія), необхідно встановити оптимальний перелік імунологічних показників, що дозволить здійснювати моніторинг за динамікою імунологічного статусу пацієнта.

Потребують подальшого вивчення і висвітлення проблем чутливості і специфічності ФДТ з використанням різних ФС. Також важливо розширити перелік показань для проведення ФДТ за межами онкології, включивши в нього і лікування хірургічних інфекцій з антибіотикорезистентністю, а також профілактику і лікування тяжких вірусних інфекцій. Перспективним напрямком є вивчення ефективності ФДТ при лікуванні колагенозів, лонгковідних фіброзів, нейровірусних інфекцій, атопічного дерматиту.

Фотодинамічна і додаткова терапія відносяться до сучасних неінвазивних методів лікування передракових станів і онкологічних захворювань; метод заснований на використанні лазерного випромінювання, здатного за наявності ФС генерувати синглетний кисень і вільні радикали, які запускають в пухлинних клітинах і тканинах фотохімічні реакції з подальшим руйнуванням їх білкових структур. Головною перевагою зазначеного методу є висока ефективність, органозберігаюча технологія, низька системна токсичність щодо життєво важливих органів людини.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; **71** (3): 209–49.
2. Cancer in Ukraine, 2019–2020. Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistic. *Bull Natl Cancer Register Ukr*; Kyiv, 2021; 22: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_22. (in Ukrainian)
3. Zerkovskiy DA, Alexandrova EN, Laptsevich TP, *et al.* Sonodynamic therapy with photosensitizers and its combination with

photodynamic therapy in treatment of malignant tumors. Photodynamic therapy and photodiagnosis 2014; **3** (2): 18–23 (in Russian).

4. **Gamaleya NF.** Lasers in experiment and clinic. Moscow: Medicine, 1972; 232 p. (in Russian).

5. **Stranadko EF, Skobelkin OK, Markichev NA, et al.** Photodynamic therapy of cancer (five-year endpoint). Lazernaya medicina 1997; **1** (1): 13–7 (in Russian).

6. **Stranadko EF.** Conferences on laser medicine as 20-years chronicle of the development of photodynamic therapy in Russia and Ukraine // Photobiology and photomedicine 2013; **1** (2): 39–43 (in Russian).

7. **Oertel M, Schastak SI, Tannapfel A, et al.** Novel bacteriochlorine for high tissue-penetration: photodynamic properties in human biliary tract cancer cells in vitro and in a mouse tumour model. J Photochem Photobiol B: Biology 2003; **71** (1–3), 1–10.

8. **Schastak S, Ziganshyna S, Gitter B, et al.** Efficient photodynamic therapy against gram-positive and gram-negative bacteria using THPTS, a cationic photosensitizer excited by infrared wavelength. PloS one 2010; **5** (7), e11674.

9. **Simonova-Pushkar LI, Gertman VZ, Bilogurova LV, et al.** Use of photodynamic therapy in oncology (modern possibilities and perspectives). Experimental and clinical medicine 2014; **4** (65): 85–96 (in Ukrainian).

10. **Kaplan MA, Romanko YuS.** Laser photodynamic therapy (review, state, problems and prospects) // Physiotherapy, balneology and rehabilitation 2004; **1**: 43–48 (in Russian).

11. **Korobov AM.** Laser surgery and photodynamic therapy in Ukraine — «break the ice». Photobiology and photomedicine 2009; **1**: 6–7 (in Russian).

12. **Krasnoselsky NV, Simonova LI, Zavadskaya TS, et al.** Natural and systemic treatment effects of intra-vascular laser therapy in cancer patients Experimental and clinical medicine 2019; **1** (82): 87–93.

13. **Zavadskaya TS.** Photodynamic therapy in the treatment of glioma. Exp Oncol 2015; **37** (4): 1–7.

14. **Kaprin AD, Ivanova-Radkevich VI, Urlova AN, et al.** Photodynamic therapy opportunities for the treatment of erythroplasia of Queyrat. Biomedical Photonix 2020; **9** (1): 34–41.

15. **Tzerkovsky DA, Alexandrova EN, Chalau VN, et al.** Sono-photodynamic therapy for sarcoma M-1 in rats. Russian Journal of Biotherapy 2012; **11** (4): 29–31 45 (in Russian).

16. **Krasnoselsky MV, Simonova LI, Gertman VZ, et al.** Tissue immune cells and their role in the healing process of infected radiation ulcers under the impact of photodynamic therapy (Experimental study). Problems of Radiation Medicine and Radiobiology 2019; **24**: 250–60.

17. **Minaev BF.** Spin-catalysis in the processes of photo- and bioactivation of molecular oxygen. Ukr Biokhim Zh (1999) 2009; **81** (3), 21–45 (in Russian).

18. **Svyatchenko VA, Nikonov SD, Mayorov AP, et al.** Antiviral photodynamic therapy: Inactivation and inhibition of SARS-CoV-2 in vitro using methylene blue and Radachlorin. Photodiagnosis Photodyn Ther 2021; **33**: 102112.

19. **Rogers GS.** Continuous low-irradiance photodynamic therapy: a new therapeutic paradigm. Compr Canc Netw 2012; **10** (Suppl 2): 14–7.

20. **Beltrán Hernández I, Yu Y, Ossendorp F, et al.** Preclinical and clinical evidence of immune responses triggered in oncologic photodynamic therapy: clinical recommendations. J Clinl Med 2020; **9** (2): 333.

PHOTODYNAMIC THERAPY IN ONCOLOGY

T.S. Zavadska¹, I.I. Boiko², A.G. Boiko¹

¹*International Academy of Bioenergotechnologies*

²*R.E. Kavesky Institute of Experimental Pathology, Oncology, and Radiobiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

Summary. *The literature on the development of photodynamic therapy (including elaboration of the photosensitizers) as well as on the mechanism of its action was analyzed. There was given the list of oncological diseases in the treatment of which this modality was used; the efficiency of the latter was considered; the advantages and disadvantages were analyzed. Photodynamic therapy is considered as one of the up-to-date non-invasive modality of precancerous and oncological diseases treatment. It is based on the utilization of laser radiation which is capable to generate singlet oxygen and free radicals in the presence of photosensitizers, thus triggering photochemical reactions in tumor cells and tissues and leading to the subsequent destruction of their protein structures. High efficiency, organ-saving technology, low systemic toxicity to vital body organs are the main advantages of this method. In the article, important unresolved issues regarding the use of photodynamic therapy in the treatment of patients with malignant tumors are discusses.*

Key Words: photodynamic therapy, photosensitizers, oncological diseases

Адреса для листування:

Бойко І.І.

Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

E-mail: ivanbojko175@gmail.com

Одержано: 15.06.2021