

ТЕХНИЧЕСКАЯ ФИЗИКА

УДК: 535.373 + 539.2 + 541.14

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ: ПРИНЦИПЫ РЕАЛИЗАЦИИ И ПРИМЕНЕНИЯ В БЕЛАРУСИ

Балачук Д.

Научный руководитель – Зенькевич Э.И., докт. физ.-мат.н., профессор

Под фотодинамической терапией (ФДТ) понимают совокупность фотосенсибилизированных реакций окисления органических соединений (называемых фотосенсибилизаторами, ФС) кислородом в биологических системах и в растворах при облучении светом. В основе ФДТ лежат два эффекта – фотодинамическое действие ФС и способность ФС избирательно накапливаться в опухолевых клетках. Фотодинамическое действие ФС включает в себя фотофизические и фотохимические процессы, которые в конечном итоге приводят к деструкции опухолевых тканей (рис. 1).

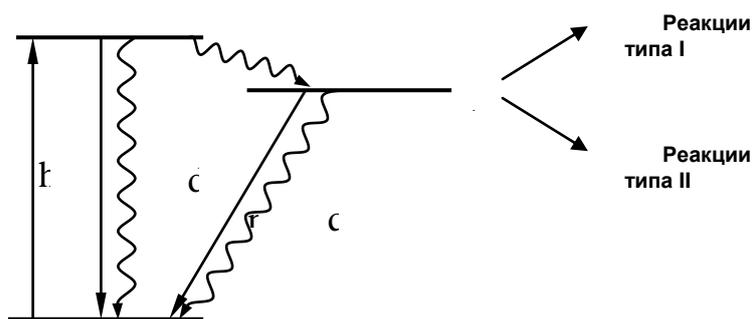


Рис.1. Схема размена энергии электронного возбуждения молекулы фотосенсибилизатора.

После поглощения кванта света молекула ФС переходит в возбужденное синглетное S_1 -состояние. Из S_1 -состояния ФС либо путем внутренней конверсии, либо с излучением кванта света может перейти назад в основное S_0 -состояние. Свойство ФС флуоресцировать используется для диагностических целей ФДТ, а также для определения уровня накопления ФС в различных тканях. ФС из S_1 -состояния может также переходить в возбужденное триплетное T_1 -состояние вследствие интеркомбинационной конверсии. Долгоживущим состоянием является триплетное, и, соответственно, молекула ФС, находясь именно в этом состоянии, инициирует дальнейшие реакции. Основным первичным фотохимическим процессом, приводящие к фотоокислению биоструктур при ФДТ, является реакция образования синглетного кислорода: $^*P + O_2 \rightarrow P + ^1O_2 (^1\Delta_g)$, где

$^1\text{O}_2(^1\Delta_g)$ - молекула кислорода в возбужденном синглетном состоянии. В этом случае происходит перенос энергии с возбужденной молекулы ФС на кислород с образованием синглетного кислорода. Известно, что молекула кислорода O_2 в основном состоянии, как правило, химически инертна и обладает невысокой реакционной способностью. Для того чтобы она стала эффективным окислителем, ее необходимо активировать, т.е. перевести в возбужденное синглетное состояние (рис.2).

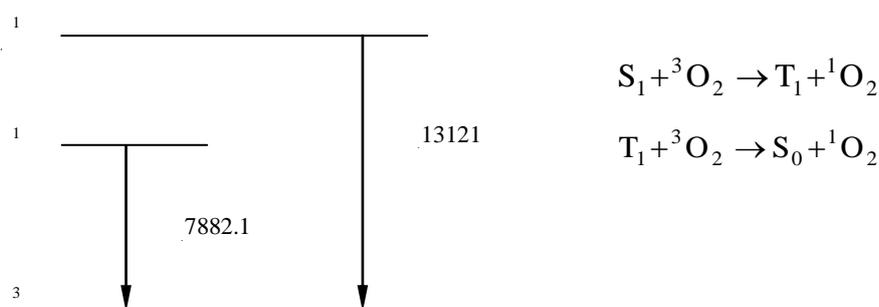


Рис.2. Схема электронных уровней молекулярного кислорода и возможные механизмы генерации синглетного кислорода при возбуждении ФС.

На основании исследований большой группы тетрапиррольных соединений показано, что квантовый выход фотосенсибилизированного хлорофиллами, феофитинами, хлоринами, порфиринами и металлопорфиринами (см. рис. 3) образования синглетного кислорода в полярных и неполярных средах совпадает, как правило, с квантовым выходом интеркомбинационной конверсии молекулы сенсibilизатора.

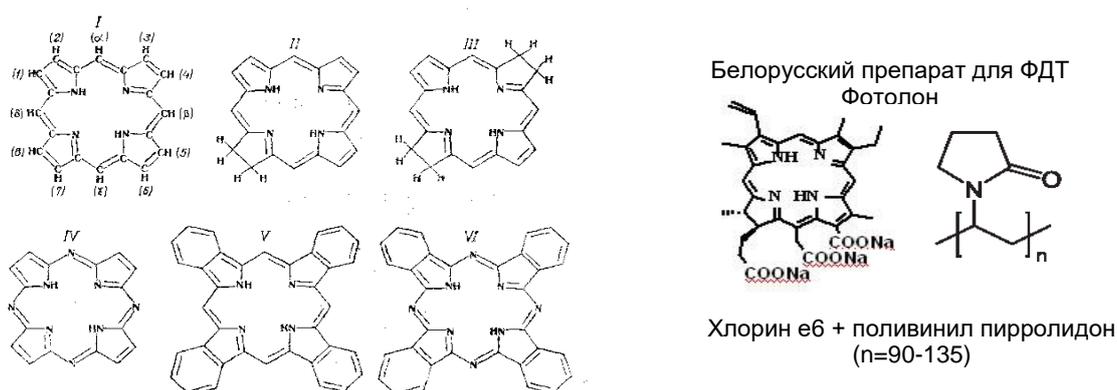


Рис.3. Структуры тетрапиррольных соединений, используемых как ФС в ФДТ.

Практически каждый акт тушения триплетного состояния тетрапиррольного соединения кислородом приводит к переводу молекулы последнего в низшее синглетное $^1\Delta_g$ -состояние. Таким образом, ФС, на основе тетрапиррольных соединений, инициируют реакции типа II, происходящие исключительно за счет тушения триплетного состояния

молекулярным кислородом. Причем эти соединения генерируют синглетный кислород с предельной высокой эффективностью ($S_{\Delta} \approx 1$).

Лечебный сеанс ФДТ опухолей состоит из нескольких этапов (рис. 4).

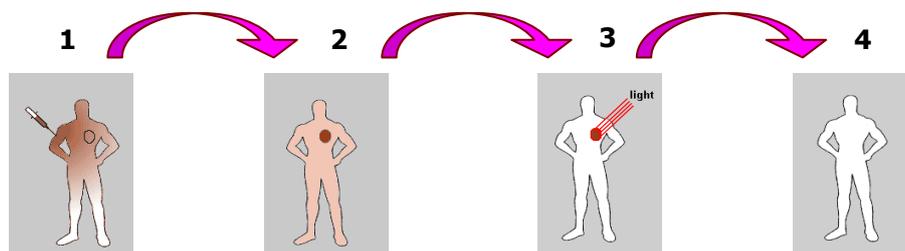


Рис.4. Этапы ФДТ онкологических опухолей.

1. В клинике пациенту ФС вводится инъекцией либо в виде гель-аппликации в места локализации опухоли (продолжительность 1-3 час.).
2. В течение нескольких часов происходит накопление ФС в опухоли.
3. Фотовозбуждение ФС в опухолевых клетках светом (30-40 мин., мощность ~ неск. Ватт, световая доза - $50 \div 400 \text{ Дж/см}^2$).
4. Опухоль селективно разрушается при взаимодействии с синглетным кислородом (1-3 час.)

На основании большого числа исследований, а также опыта использования различных соединений в клинической практике были сформулированы основные требования, предъявляемые к ФС [1]:

1. ФС должен накапливаться в опухолях в большей степени, чем в здоровых, слабо накапливаться в коже, быстро выводиться из организма.
2. Иметь интенсивное поглощение в области прозрачности биоткани.
3. Обладать оптимальными значениями квантового выхода флуоресценции и интеркомбинационной конверсии, причем для эффективного образования синглетного кислорода энергия трилетного состояния $E_T \geq 94 \text{ кДж/моль}$.
4. Обладать низкой темновой токсичностью и устойчивостью при хранении и введении в организм.
5. Иметь определенный химический состав.
6. Иметь доступный и относительно дешевый способ получения.

Литература

1. Миронов А.Ф. Современное состояние химии фотосенсибилизаторов на основе порфиринов и родственных соединений // Успехи химии порфиринов. / Под ред. О. А. Голубчикова - СПб. ВВМ – 2004. -Т. 4, Глава 13, С. 271-291.