

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ: ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ

Боровкова Е.С., Байда А.Г., Федулов А.С.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

кафедра нервных и нейрохирургических болезней

Метод фотодинамической терапии (ФДТ) основан на фотохимической реакции с включением механизма активации синглетного кислорода при применении светочувствительных веществ – фотосенсибилизаторов (ФС) – с последующим воздействием лазерного излучения. С 60-х годов XX столетия ФДТ применялась исключительно для лечения пациентов со злокачественными новообразованиями. В последние годы появляется все больше сообщений об успешном использовании метода в терапии неопухолевых заболеваний (2, 8, 10), в том числе заболеваний, сопровождающихся иммунной дисфункцией (18, 25). Рассеянный склероз (РС) - хроническое демиелинизирующее мультифакториальное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), поражающее людей молодого возраста и сопровождающееся утратой работоспособности, что обуславливает социально-экономическую значимость проблемы. Главное звено в патогенезе РС – атака активированными Т-лимфоцитами антигенпрезентирующих клеток ЦНС (макрофагов и клеток глии) (1). Поиск альтернативных или дополнительных методик, которые могли бы применяться в лечении пациентов с РС, является актуальной задачей на современном этапе развития терапии РС.

Цель данного обзора - провести анализ литературных данных о применении метода ФДТ для обоснования гипотезы о возможности использования данного метода в лечении пациентов с РС.

Эмпирическое применение ФДТ уходит корнями в глубокую древность. Более 3 тыс. лет назад в Древнем Египте, Китае и Индии световое облучение в сочетании с экстрактами растений использовали для лечения псориаза, витилиго и опухолей кожи. Впервые фотодинамический эффект был описан О. Raab в лаборатории Н. Von Tappeiner в Мюнхенском университете в 1900 г. (26). Было доказано, что при освещении солнечным светом в присутствии акридинового и некоторых других красителей парамеции погибают, в то время как в отсутствии света либо при освещении в отсутствии красителя одноклеточные выживают. Профессор Н. Tappeiner назвал этот эффект фотодинамическим – обозначающим действие света на динамику клеток, т.е. их подвижность (27).

Эпоха применения ФДТ в онкологии началась с публикаций R. Lipson в 60-х годах XX столетия, в которых было показано, что после внутривенной инъекции смеси производных гематопорфирина (ГП) злокачественные опухоли визуализируются за счет характерного флуоресцентного излучения избирательно накопленных порфиринов (23, 24). В 1966 г. было проведено флуоресцентное детектирование и первое фотодинамическое лечение пациентки с раком молочной железы (19). В 1978 г. T.J. Dougherty et al. при лечении методом ФДТ 113 кожных и подкожных злокачественных опухолей описал развитие частичного или полного некроза в 111 наблюдениях. И если для проведения ФДТ в данной работе был использован ламповый источник света с системой фильтров, то уже в 1980 г. впервые было применено воздействие лазерным излучением длиной волны 630 нм. С начала 80-х гг. ФДТ стали применять в лечении эндобронхиального рака, опухолей головы и шеи, пищевода. J. Mc Caughan et al. впервые использовал фотодинамическую терапию для разрушения хороидальной меланомы (4).

ФДТ основана на сочетанном действии в присутствии кислорода химиотерапевтических (ФС) и физических (лазерное излучение, излучение светодиодов и других источников) факторов. Отдельно взятые сенсibilизаторы и световое облучение должны оказывать фотодинамическое действие не оказывая (5, 11). Механизм фотодинамического воздействия сложен и до конца не изучен. Известно, что основную роль в ФДТ играет синглетный кислород, который образуется в молекулах липидов и белков мембран клеток и внутриклеточных органелл при воздействии на них квантом света. При поглощении света молекулы ФС также переходят из основного в возбужденное

состояние. Возбужденные светом молекулы либо испускают кванты флюоресценции, либо вступают в фотохимические реакции I или II типа (11).

При I типе молекулы ФС взаимодействуют непосредственно с молекулами опухолевой ткани, образуя промежуточные радикальные продукты, которые затем реагируют с кислородом, что приводит к образованию различных высокоактивных веществ, прежде всего активных форм кислорода, вступающих в дальнейшие окислительно-восстановительные реакции. При этом образуются перекисные радикалы, супероксид-анион, гидроксил-радикал, активируется перекисное окисление липидов, происходит повреждение мембран клеток с нарушением их функций.

В реакциях II типа молекулы ФС реагируют сначала с кислородом, переводя его в высокоактивную синглетную форму. Он взаимодействует с протеинами, нуклеиновыми кислотами и липидами мембран клеток, вызывая их гибель по типу некроза или апоптоза (5, 11). Однако, далеко не все возможные реакции, объясняющие механизм ФДТ, изучены и понятны. Имеется целый ряд противоречивых экспериментальных данных (4, 9).

В 1990 г. J. Kennedy et al. был предложен принципиально другой подход к ФДТ, основанный на использовании эндогенных механизмов индуцирования фоточувствительности. Идея заключалась в создании таких условий в организме, при которых происходил бы синтез избыточного количества эндогенных порфиринов в тканях опухоли. С этой целью пациентам перорально назначали d-аминолевулиновую кислоту (АЛК), которая сама по себе не является ФС и в клетках не накапливается, но является природным прекурсором протопорфирина IX. При экзогенном введении АЛК происходит накопление протопорфирина IX в опухолевых клетках. Протопорфирин IX является достаточно активным ФС с максимумом поглощения на длине волны 630 нм, способным активно генерировать синглетный кислород. ФС на основе АЛК с успехом используются для диагностики и лечения кератозов, рака мочевого пузыря, опухолей головного мозга (11, 22).

При исследовании распределения ФС в организме было отмечено, что, помимо ткани опухолей кожи, многие из них в высоких концентрациях задерживаются в клетках ретикулоэндотелиальной системы, печени, почках, селезенке, воспаленных тканях (16, 20, 21). Это послужило предпосылкой к изучению возможностей использования ФДТ в новом направлении - для лечения заболеваний неопухолевой природы (12, 13).

Для лечения заболеваний, сопровождающихся нарушением функции иммунной системы, в частности, рассеянного склероза, проводились исследования по применению экстракорпорального фотофереза, или экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ) (15, 17), и ФДТ (18, 25).

Фотоферез – это форма фототерапии, при которой кровь пациента или изолированная ее лейкоцитсодержащая фракция, фотоактивированная 8-метоксипсораленом, подвергается экстракорпоральному облучению ультрафиолетовым излучением и затем реинфузируется в тело пациента (28). Механизм действия ЭФХТ сложен и окончательно не выяснен, несмотря на то, что первые сообщения об этом методе лечения появились в начале 70-х годов XX века. Сами по себе псоралены не действуют на кожу, но в присутствии длинноволнового ультрафиолетового света (320-400 нм) они становятся сильными ФС. Спустя некоторое время после приема препарата внутрь поглощенные фотоны ультрафиолетового света приводят к фотохимическому связыванию ДНК путем формирования циклических связей между псораленом и пиримидиновыми основаниями клеточной ДНК. Облучение псораленов, кроме того, вызывает формирование реактивных кислородных производных, которые способны повреждать и клеточные мембраны, и органеллы, а также активировать метаболизм арахидоновой кислоты (7). ЭФХТ на данный момент применяется в клинике в комбинации с другими методами в лечении Т-клеточных лимфом, реакции «трансплантат против хозяина», системного склероза, болезни Крона (28). ЭФХТ дает положительный эффект у пациентов с рефрактерным к другому лечению рецидивно-реммитирующим РС и вторичным прогрессирующим РС (15, 17).

Методику ФДТ для лечения пациентов с РС описал Simon Leong et al. (25) в последнем десятилетии прошлого века. Они разработали способ избирательного уменьшения популяции активированных лейкоцитных клеток в лейкоцитсодержащей жидкости у субъекта, пораженного РС. Типичный протокол ФДТ при РС включает обработку лейкоцитсодержащей фракции крови пациента эффективным количеством светочувствительного соединения *in vivo* или *in vitro* с последующим введением фракции в организм и облучением светом, включающим, по крайней мере, одну длину волны, поглощаемую используемым светочувствительным соединением. В качестве альтернативы введению светочувствительного агента системно и обеспечения трансдермального облучения, поток крови пациента можно подвергнуть обработке экстракорпорально. Можно обрабатывать либо цельную кровь, либо подходящую фракцию (25).

Несмотря на то, что механизм действия описанных методик окончательно не изучен, можно предположить патогенетически обоснованное применение фототерапии при РС, учитывая данные об измененном обмене эндогенных порфиринов в лимфоцитах пациентов, страдающих данным заболеванием (1, 16, 22). Установлено, что активированные лимфоциты способны к индуцируемому АЛК синтезу эндогенных порфиринов. Увеличение количества

порфиринов может наблюдаться при добавлении к клеткам *in vitro* или введении в организм экзогенной АЛК. Важно отметить, что клетки с повышенной пролиферативной активностью, Т-лимфоциты при РС, опухолевые, злокачественно и вирус трансформированные клетки проявляют более высокую способность к АЛК-индуцируемому синтезу порфиринов по сравнению с другими клетками (6, 16, 22). Имеющиеся данные говорят о наличии потенциально схожего изменения обмена эндогенных порфиринов в опухолевых клетках и активированных лимфоцитах. Это позволяет предположить, что определенная методика использования ФДТ, разработанная непосредственно для воздействия на активированные лимфоциты крови пациентов с РС, может показать высокую клиническую эффективность, как показывает сейчас разработанные ранее методики ФДТ для различных видов злокачественных новообразований.

Заключение: имеющиеся литературные данные подтверждают, что фототерапия занимает определенное место в спектре терапевтических мероприятий, проводимых для пациентов с РС. Наиболее перспективным направлением для изучения представляется применение лазерного облучения предварительно фотосенсибилизированной лейкоцитсодержащей фракции пациентов с РС. Данная гипотеза требует подтверждения экспериментальными данными.

Литература

1. Байда А.Г., Федулов А.С., Лобанок Е.С. Особенности метаболизма эндогенных порфиринов в лимфоцитах периферической крови доноров и пациентов с рассеянным склерозом. БГМУ: 90 лет в авангарде науки и практики // сб. науч. ст. – Минск, 2013. – С. 3–6.
2. Вакуловская, Е. Г. Современные возможности флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии / Е.Г. Вакуловская и др. // Вестник Московского онкологического общества. - 2007. - №4. - С. 3-4.
3. Возовиков, И.Н. Возможности использования фотодинамической терапии для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний / И.Н. Возовиков, Е.Р. Андреева, Е.С. Янцен, С.Г. Кузьмин, Э.М. Тарарак // Кардиологический вестник. -2006. т.13- №1.
4. Гейниц, А.В. Фотодинамическая терапия. История создания метода и ее механизмы / А.В. Гейниц, А.Е. Сорокатый, Д.М. Ягудаев, Р.С. Трухманов // Лазерная медицина. – 2007. – Т.11, вып.3. – С.42-46.
5. Клеточно-молекулярные механизмы фотодинамической терапии / А.Б. Узденский. – М. : Наука, 2010. – 327 с.

6. Лобанок, Е.С. Эндогенные порфирины в животных клетках: механизмы образования и фотодинамическая активность / Е.С. Лобанок // Биофизика живых систем: от молекулы к организму; под ред. И.Д. Волотовского. – Минск: Наука, 2002. – С. 161–173.
7. Олисова О.Ю. Фотохимиотерапия - за и против / О.Ю. Олисова и др. // Натуральная фармакология и косметология. - 2005. - №5. - С.15-18.
8. Современное состояние проблемы фотодинамической терапии рака и неопухолевых заболеваний / Е.Ф. Странадко, А.В. Иванов // Биофизика. - 2004. - Т. 49, Вып. 2. - С. 380-383.
9. Странадко, Е.Ф. Основные механизмы фотодинамической терапии / Е.Ф. Странадко // Фотобіологія та фотамедицина. – 1999. – Т. II, №1. – С36.
10. Странадко, Е.Ф. Фотодинамическая терапия при гнойных заболеваниях мягких тканей / Е.Ф. Странадко, У.Н. Карабоев, М.П. Толстых // Хирургия. - 2000. - № 9. - С. 67-70.
11. Трухачева, Т.В. Фотолон – новое средство для фотодинамической терапии / Т.В. Трухачева, С.В. Шляхтин, Г.А. Исаков, Ю.П. Истомин // Обзор результатов фармацевтических, фармакологических и клинических исследований. – М.:2012. – С.6-12.
12. Улащик, В. С. Фотодинамическая терапия - технология XXI века / В. С. Улащик // Физиотерапия. Бальнеология. Реабилитация. - 2013. - №: 1. - С. 36 - 43.
13. Улащик, В.С. Фотосенсибилизаторы: механизм действия, характеристика и клиническое применение / В.С. Улащик, Н.В. Войченко // Новости медико-биологических наук. - 2012. - № 2. - С. 214-224.
14. Фотодинамическая терапия : пер. с англ. / М. Alexiades-Armenkas и др.; под ред. М. П. Голдмана. - М. : Рид Элсивер, 2010. - 196 с.
15. Besnier, DP. Extracorporeal photochemotherapy for secondary chronic progressive multiply sclerosis: a pilot study / DP Besnier, D. Chabannes, JM. Mussini, B. Dupas, VL. Esnault // Photodermatol Photoimmunol Photomed. – 2002. - №18(1) – P.36-41.
16. Casas, A. Photosensitization and mechanism of cytotoxicity induced by the use of ALA derivatives in photodynamic therapy / A Casas, H Fukuda, G Di Venosa, A Batlle // British Journal of Cancer. – 2001. - №85(2) – P.279–284.
17. Cavaletti, G. Extracorporeal photochemotherapy : a safety and tolerability pilot study with preliminary results in refractory relapsing -remitting multiple sclerosis / Cavaletti G. et al. // Neurol Sci. – 2006. - №27 – P.24-32.
18. Immune modulation using transdermal photodynamic therapy. / Julia G. Levy et al // Proceedings of Spie Photodynamic Therapy of Cancer II – 1995. - Vol.2325 – P.155.

19. Hematoporphyrin derivative for detection and management of cancer / R.L. Lipson, M.J. Gray, E.J. Baldes // Proc. of the IXth Internat. Cancer Cong. – 1966. – P.323.
20. Henderson B.W., Bellnier D.A. Tissue localization of photosensitizers and the mechanism of photodynamic tissue destruction [discussion 125–30]. Ciba Found Symp. 1989; 146: 112–125.
21. Henderson B.W., Fingar V.H. Relationship of tumor hypoxia and response to photodynamic treatment in an experimental mouse tumor. Cancer Res. 1987; 47: 3110–3114.
22. Kennedy, JC. Photodynamic therapy (PDT) and photodiagnosis (PD) using endogenous photosensitization induced by 5-aminolevulinic acid (ALA): mechanisms and clinical results / JC Kennedy, SL Marcus, RH Pottier // Journal of Clin Laser Med Surg. – 1996. -№14(5) – P.289-304.
23. Lipson, R.L. The photodynamic properties of a particular hematoporphyrin derivative / R.L. Lipson, E.J. Baldes // Arch. Dermatol. – 1960. - №82 – P.509–516.
24. Lipson, R.L. Hematoporphyrin derivative: a new aid of endoscopic detection of malignant disease / R.L. Lipson, E.J. Baldes, A.M. Olsen // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. -1961. - № 42 – P.623–629.
25. Photodynamic therapy in selective cell inactivation in blood and treating immune dysfunction diseases / Simon Leong, Agnes How-Ching Chan, David William Carey Hunt, Julia G. Levy, Martin Renke, Janice North // Patent US07479503B2.
26. Raab O. Über die Wirkung fluorescierender Stoffe auf Infusorien Biol. 1900; 39: 524-529.
27. Tappeiner H., Jodlbauer A. Die sensibilisierende wirkung fluorescender substanzen. Leipzig: FCW Vogel 1907.
28. Trautinger, F. Photopheresis (extracorporeal photochemotherapy) / F Trautinger, U Just, R Knobler // Photochem Photobiol Sci. – 2013. - №12(1) – P.22-28.