



VILNIAUS GEDIMINO TECHNIKOS UNIVERSITETAS

MECHANIKOS FAKULTETAS

BIOMECHANIKOS KATEDRA

Irina Varlamova

FOTODINAMINIŲ PROCESŲ SENSIBILIZUOTOJE

NAVIKŲ TERAPIJOJE TYRIMAS

**RESEARCH OF PHOTODYNAMICAL PROCESSES IN SENSIBILIZED
TUMOR THERAPY**

Baigiamasis magistro darbas

Biomechanikos studijų programa, valstybinis kodas 612H15001

Reabilitacinės technikos specializacija

Bendrosios inžinerijos mokslo kryptis

Vilnius, 2012

VILNIAUS GEDIMINO TECHNIKOS UNIVERSITETAS

MECHANIKOS FAKULTETAS

BIOMECHANIKOS KATEDRA

TVIRTINU
Katedros vedėjas

(parašas)

Julius Griškevičius

(vardas, pavardė)

2012-_____

Irina Varlamova

**FOTODINAMINIŲ PROCESŲ SENSIBILIZUOTOJE
NAVIKŲ TERAPIJOJE TYRIMAS**

**RESEARCH OF PHOTODYNAMICAL PROCESSES IN SENSIBILIZED
TUMOR THERAPY**

Baigiamasis magistro darbas

Biomechanikos studijų programa, valstybinis kodas 612H15001

Reabilitacinės technikos specializacija

Bendrosios inžinerijos mokslo kryptis

Vadovas

dr. doc. Juozas Vincas Astrauskas

(Moksl. laipsnis/pedag. vardas, pavardė)

(parašas)

(data)

Konsultantas

dr. doc. Julius Griškevičius

(Moksl. laipsnis/pedag. vardas, pavardė)

(parašas)

(data)

Lietuvių kalbos konsultantas

lekt. Angelika Petrėtienė

(Moksl. laipsnis/pedag. vardas, pavardė)

(parašas)

(data)

Vilnius, 2012

VILNIAUS GEDIMINO TECHNIKOS UNIVERSITETAS
MECHANIKOS FAKULTETAS
BIOMECHANIKOS KATEDRA

Bendrosios inžinerijos studijų kryptis

Biomechanikos studijų programa, valstybinis kodas 621H15001

Reabilitacinės technikos specializacija

TVIRTINU
Katedros vedėjas

(Parašas)

Julius Griškevičius

(Vardas, pavardė)

(Data)

**BAIGIAMOJO MAGISTRO DARBO
UŽDUOTIS**

2012-04-04 Nr. 7

Vilnius

Studentui (ei) **Irinai Varlamovai**.....
(Vardas, pavardė)

Baigiamojo darbo tema: **Fotodinaminių procesų sensibilizuotoje navikų terapijoje tyrimas**.....

patvirtinta 2010 m. lapkričio 15 d. dekanų potvarkiu Nr. 293 me

Baigiamojo darbo užbaigimo terminas 2012 m. birželio 1 d.

BAIGIAMOJO DARBO UŽDUOTIS: Sukurti, keturių sluoksnių, biologinio audinio modelį. Nagrinėjamas plotas 1 cm^2 . Šviesos srauto bangos ilgis 633 nm.

Aiškinaamasis raštas: Įvadas. Fotodinaminių procesų limfinių mazgų terapijoje, teorinių ir eksperimentinių darbų, apžvalgą. Fotodinaminės terapijos metodų ir jų taikymo būdų analizę. Šviesos srauto parametrų įtakos, fotodinaminės terapijos efektyvumui, įvertinimas. Atliktos mokslo darbų analizės apibendrinimas ir matematinio modeliavimo pagrindimas. Fotodinaminės navikų terapijos efektyvumo įvertinimo metodikos sudarymas, analitinio modelio sukūrimas ir jo ištyrimas. Modeliavimo rezultatų apdorojimas ir grafinis pateikimas. Tyrimo rezultatų apibendrinimas. Išvados. Pateikti pranešimą jaunųjų mokslininkų konferencijoje „Mokslas – Lietuvos ateitis“.

Baigiamojo darbo rengimo konsultantai:

.....
.....
(Moksl. laipsnis/pedag. vardas, vardas, pavardė)

Vadovas
(Paraša)

.....doc. dr. Juozas Vincas Astrauskas.....
(Moksl. laipsnis/pedag. vardas, vardas, pavardė)

Užduotį gavau

.....
(Parašas)
..... **Irina Varlamova**.....
(Vardas, pavardė)
.....
(Data)

Vilniaus Gedimino technikos universitetas
Mechanikos fakultetas
Biomechanikos katedra

ISBN ISSN
Egz. sk.
Data-.....-.....

Biomechanikos studijų programos baigiamasis magistro darbas

Pavadinimas **Fotodinaminių procesų sensibilizuotoje navikų terapijoje tyrimas**

Autorius **Irina Varlamova** Vadovas **dr. doc. Juozas Vincas Astrauskas**

Kalba: lietuvių

Anotacija

Baigiamojo magistro darbo tikslas yra išnagrinėti limfmazgių funkcijas ir struktūrą, aprašyti vidutinį jų kiekį ir dydį galvos ir kaklo srityje. Sudaryti žmogaus odos analitinį modelį ir taikant jį ištirti paviršinių limfmazgių fotodinaminės terapijos galimybes. Baigiamajame darbe išanalizuoti mokslo darbai, kuriuose aprašomi fotodinaminės navikų terapijos principai ir pagrindiniai parametrai. Išnagrinėjus šviesos srauto sklaidimo per odos sluoksnius dėsnį, parinktas modeliavimo metodas ir sudarytas šviesos srauto sklaidimo matematinis modelis. Atlikta modeliavimo rezultatų analizė. Pateiktos baigiamojo darbo išvados ir apibendrinimai.

Darbą sudaro 6 dalys: įvadas, analitinė dalis, modelio sudarymas, rezultatų analizė, išvados ir apibendrinimai, literatūros sąrašas.

Darbo apimtis: 63 p. teksto be priedų, 26 iliustr., 3 lent., 46 bibliografiniai šaltiniai

Atskirai pridedami darbo priedai.

Prasminiai žodžiai: fotodinaminė navikų terapija (FNT), odos navikai, limfmazgis, sensibilizatorius, lazerinė spinduliuotė, Monte Karlo metodas, fotonų srautas.

Vilnius Gediminas Technical University
Faculty of Mechanics
Department of Biomechanics

ISBN ISSN
Copies No.
Date-.....-.....

Biomechanics study programme master thesis

Title **Research of photodynamical processes in sensibilized tumor therapy**

Author **Irina Varlamova** Academic supervisor **Assoc Prof Dr Juozas Vincas Astrauskas**

Thesis language:
Lithuanian

Annotation

The aim of master's thesis is to analyse functions and structure of lymph nodes and describe their average amount and size in the head and neck area. Establish an analytical model of human skin and implement it in the research of lymph nodes using photodynamic treatment. In this final thesis scientific researches that describe photodynamic treatment of tumor were analysed. For light penetration through the skin the analysis is carried out using mathematical modelling and appropriate methods for solution of equations were chosen. Results of modelling were analysed and conclusions were presented.

The thesis consists of six parts: Introduction, analytical part, modelling, analysis of results, conclusions, references.

Thesis consist of: 63 p. text without appendixes, 26 pictures, 3 tables, 46 bibliographical entries.

Appendixes included.

Keywords: photodynamic therapy of tumors (PDT), skin tumors, lymph node, sensitizer, laser radiation, Monte Carlo method, photon flux.

(Baigiamojo darbo sąžiningumo deklaracijos forma)

VILNIAUS GEDIMINO TECHNIKOS UNIVERSITETAS

Irina Varlamova, 20063184

(Studento vardas ir pavardė, studento pažymėjimo Nr.)

Mechanikos fakultetas

(Fakultetas)

Biomechanika, RTFm-10

(Studijų programa, akademinė grupė)

**BAIGIAMOJO DARBO (PROJEKTO)
SĄŽININGUMO DEKLARACIJA**

2012 m. gegužės 31 d.

Patvirtinu, kad mano baigiamasis darbas tema „Fotodinaminių procesų sensibilizuotoje navikų terapijoje tyrimas“ patvirtintas 2010 m. lapkričio 15 d. dekanų potvarkiu Nr. 293me, yra savarankiškai parašytas. Šiame darbe pateikta medžiaga nėra plagijuota. Tiesiogiai ar netiesiogiai panaudotos kitų šaltinių citatos pažymėtos literatūros nuorodose.

Parenkant ir įvertinant medžiagą bei rengiant baigiamąjį darbą, mane konsultavo mokslininkai ir specialistai: doc. dr. Julius Griškevičius. Mano darbo vadovas doc. dr. Juozas Vincas Astrauskas.

Kitų asmenų indėlio į parengtą baigiamąjį darbą nėra. Jokių įstatymų nenumatytų piniginių sumų už šį darbą niekam nesu mokėjęs (-usi).

(Parašas)

Irina Varlamova

(Vardas ir pavardė)

TURINYS

IVADAS	10
1. FOTODINAMINIŲ PROCESŲ MOKSLINIŲ DARBŲ ANALIZĖ IR TYRIMO UŽDAVINIŲ FORMULAVIMAS.....	12
1.1. Piktybiniai ir gėrybiniai navikai	12
1.2. Navikų plitimas	15
1.3. Limfmazgiai	16
1.4. Fotodinaminės navikų terapijos principai	24
1.5. Sensibilizatoriaus pernaša ir pasiskirstymas organizme.....	26
1.6. Fotosensibilizatoriaus susikaupimas ir išsilaikymas navike.....	27
1.7. Šviesos sąveika su audiniais	27
1.8. Sensibilizatoriai	33
1.9. Fotodinaminės terapijos parametrai.....	36
1.10. Lazeriai fotodinaminėje terapijoje.....	37
1.11. Apibendrinimas ir darbo užduočių formulavimas	38
2. LAZERINĖS SPINDULIUOTĖS IR ŽMOGAUS BIOLOGINIŲ AUDINIŲ SĄVEIKOS SKAITMENINIO MODELIO SUDARYMAS	40
2.1. Matematinio modeliavimo tikslas ir jo panaudojimo galimybės praktinėje terapijoje	40
2.2. Metodo formulavimas. Pagrindinės sąvokos ir lygtis	42
3. MODELIAVIMO REZULTATŲ ANALIZĖ	50
IŠVADOS IR APIBENDRINIMAI	58
LITERATŪRA	59
PRIEDAI	64
A Priedas	64
C Priedas.....	66
D Priedas	67

PAVEIKSLŲ SĄRAŠAS

1.1 pav. Piktybinių navikų jautrumas fotodinaminei terapijai.....	10
1.2 pav. Sergamumo odos piktybiniais navikais Lietuvoje dinamika	12
1.3 pav. Odos vėžio formos	14
1.4 pav. Navikų plitimas.....	15
1.5 pav. Metastazavimo keliai	16
1.6 pav. Limfmazgio vidinė sandara	17
1.7 pav. Limfinė sistema	19
1.8 pav. Kaklo ir veido limfmazgiai	21
1.9 pav. Numatomas metastazuotų navikų gydymas taikant fotodinaminę terapiją	23
1.10 pav. Citotoksinis fotodinaminės terapijos poveikis.....	25
1.11 pav. Šviesos sąveika su audiniais	28
1.12 pav. Šviesos sugertis.....	29
1.13 pav. Odos sluoksnių šviesos absorbcijos priklausomybė nuo bangos ilgio.	30
1.14 pav. Šviesos įsiskverbimo į audinius priklausomybė nuo bangos ilgio	31
1.15 pav. Galios tankio priklausomybė nuo švitinimo laiko grafikas	31
2.1 pav. Fotonų judėjimas vienalytėje terpėje	40
2.2 pav. Monte Karlo modeliavimo programos struktūrinė schema	41
2.3 pav. Odos sandara.....	43
2.4 pav. Daugiasluoksnių biologinio audinio schema	44
2.5 pav. Monte Karlo tikimybės tankio funkcijos nustatymas.	47
2.6 pav. Lazerinės spinduliuotės ir audinių sąveika	49
3.1 pav. 2 bandymo grafikai, kai fotonų skaičius $N = 100\,000$;.....	52
3.2 pav. 4 bandymo grafikai, kai fotonų skaičius $N = 1\,000\,000$	54
3.3 pav. 10 bandymo grafikai, kai fotonų skaičius $N = 6\,000\,000$	55
3.4 pav. 14 bandymo grafikai, kai fotonų skaičius $N = 10\,555\,000$	56
3.5 pav. Erdvinio atspindžio R_r ir pralaidumo T_r priklausomybė nuo išilginės koordinatės.....	57
A1 pav. Ląstelių žūties molekuliniai mechanizmai.....	64
A2 pav. Ląstelių žūties tipai taikant FNT	65
B1 pav. Fluorescencijos intensyvumo priklausomybė nuo bangos ilgio	66
C1 pav. Sugerties spektrai (Rotomskis <i>et al.</i> 2002: 278)	67
C2 pav. Hematoporfirino acetileno produktai (Rotomskis <i>et al.</i> 2002: 278)	68
C3 pav. Hematoporfirino, chlorino e_6 ir aliuminio ftalocianino tetrasulfonato sugerties spektrai (Rotomskis <i>et al.</i> 2002: 278)	68

LENTELIŲ SĄRAŠAS

1.1 lentelė. Limfmazgių matmenys.....	21
2.1 lentelė. Optinių parametrų reikšmės.....	45
3.1 lentelė. Bandymų skaičius ir fotonų skaičius.....	51
C1. lentelė. Pirmosios (I), antrosios (II) ir trečiosios (III) kartos fotosensibilizatorių charakteristikų palyginimas.....	70

IVADAS

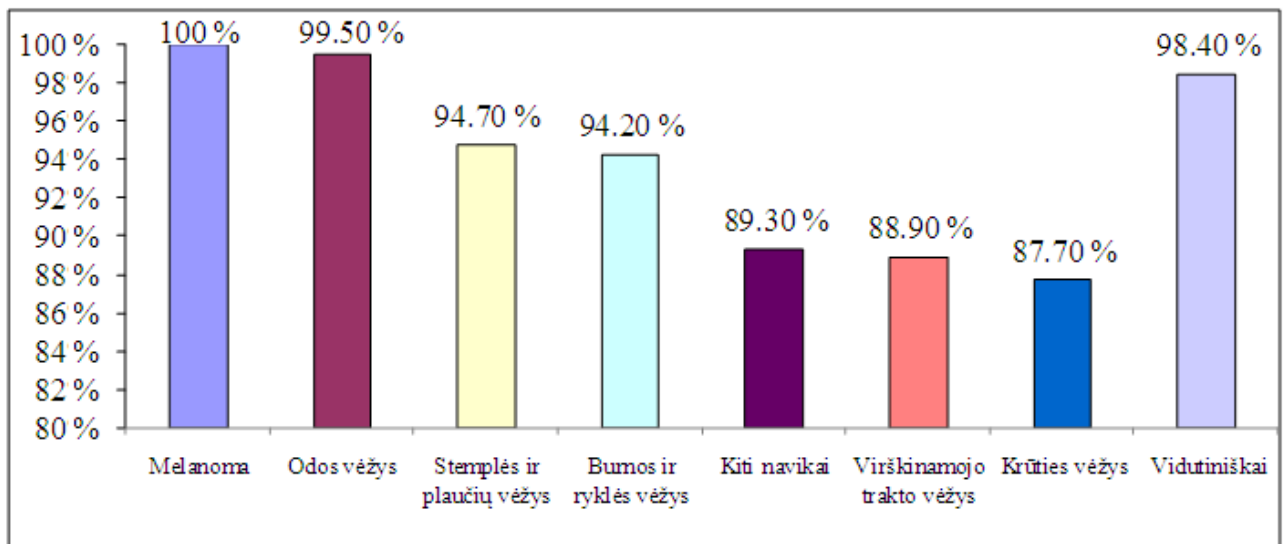
Tyrimo objektas – energijos pasiskirstymo procesų modeliavimas, kuriuos sukelia lazarinės spinduliuotės poveikis biologiniams audiniams, taikant fotodinaminę terapiją.

Darbo tikslai ir uždaviniai – išnagrinėti limfmazgių funkcijas ir struktūrą, aprašyti vidutinį jų kiekį ir dydį galvos ir kaklo srityse. Sudaryti žmogaus odos analitinį modelį ir taikant jį ištirti paviršinių limfmazgių fotodinaminės terapijos galimybes.

Temos naujumas – remiantis esama mokslinė literatūra ir įvertinus pagrindinius parametrus, bus sudarytas modelis, kuris leidžia išnagrinėti ir įvertinti fotodinaminės navikų terapijos galimybes.

Temos aktualumas – sergamumas odos vėžiu pastaruoju metu sparčiai didėja, dažniausiai tai piktybiniai navikai europidų populiacijoje visame pasaulyje. Literatūros duomenimis, odos vėžys sudaro 12 %-14 % visų piktybinių navikų. Literatūroje gausu nuorodų apie pasaulinę odos vėžio epidemiją.

Fotodinaminė navikų terapija (FNT) – medicinos pasaulyje jau tapęs pripažintu metodu, gydant kai kurių rūšių vėžį, dažniausiai ji taikoma gydant tam tikrus odos, smegenų, plaučių navikus. Piktybinių navikų jautrumas FNT yra akivaizdus, pvz., melanomą ir kitas odos vėžio rūšis galima išgydyti net 100 %. Fotodinaminės terapijos taikymo pradžia siekia praeito šimtmečio vidurį, tačiau naujų galimybių tebeieškoma iki šių dienų.



1.1 pav. Piktybinių navikų jautrumas fotodinaminei terapijai (Lozovskaja, 2011)

Odos vėžys gali išplisti ir metastazuoti į sritinius limfmazgius ir kitus organus arba pasikartoti toje pačioje vietoje dėl limfmazgiuose likusių vėžinių ląstelių. Todėl labai svarbu ne tik pašalinti pirminį naviką chirurginiu arba FNT metodais, bet ir sukurti tinkamą bei efektyvią

prevencijos strategiją, t. y. atrasti tokį gydymo būdą, kuris sumažintų recidyvų (vėžio pasikartojimų) skaičių iki minimumo.

Tyrimo metodai – apima analitinius ir skaitinius metodus, kurie buvo taikomi užsibrėžtiems tikslams. Biologinių audinių analitinis modelis, panaudojant MATLAB 7.1 programinį paketą, sudaromas taikant Monte Karlo modeliavimo metodą.

Darbo mokslinė vertė – skaitmeninis modelis gerokai praplečia optinės medicininės diagnostikos ir terapijos metodų galimybes. Padidina metodų veiksmingumą ir efektyvumą, leidžia nagrinėti audinių optinius parametrus ir atveria naujų galimybių modeliuojant spinduliuotės sklaidimą biologiniuose audiniuose.

Darbo aprobacija – tiriamojo darbo rezultatai buvo pristatyti jaunųjų mokslininkų konferencijoje „Mokslas – Lietuvos ateitis“, kuri įvyko 2012 m. balandžio mėn. 20 d. Vilniaus Gedimino technikos universitete.

1. FOTODINAMINIŲ PROCESŲ MOKSLINIŲ DARBŲ ANALIZĖ IR TYRIMO UŽDAVINIŲ FORMULAVIMAS

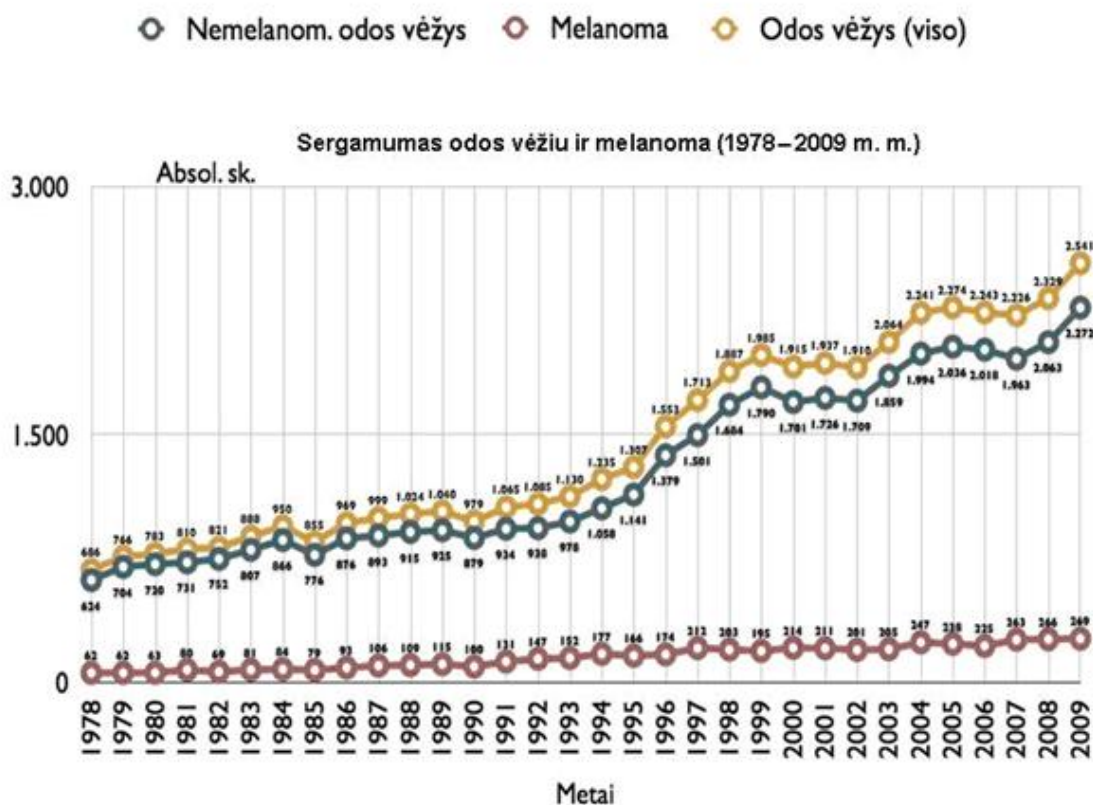
1.1. Piktybiniai ir gėrybiniai navikai

Navikas, blastoma, (gr. *blastos* – užuomazga), neoplazma (gr. *neoplasma* – naujas darinys) – tai pakitusių, neribotai besidauginančių organizmo ląstelių darinys.

Navikai skirstomi į:

- gėrybinius;
- piktybinius. Piktybiniai navikai yra įvairūs, manoma, kad jų yra per 100 tipų ir per 700 potipių.

Šio skirstymo principas – navikus sudarančių ląstelių ypatumai, jų augimo pobūdis ir nuo to priklausanti jų įtaka organizmui.



1.2 pav. Sergamumo odos piktybiniais navikais Lietuvoje dinamika (1978–2009 m.).

Nemelanominis odos vėžys = bazaliomos + plokščialąstelinis odos vėžys (*Odos navikai...* 2012)

Navikų forma būna įvairi. Neretai navikai, ypač gėrybiniai, būna mazgo formos, gali būti grybo arba žiedinio kopūsto pavidalo. Ištiesi peraugantis organą ar jo dalį piktybinis navikas

vadinamas difuziniu. Gėrybiniai navikai ryškiai riboti, kartais inkapsuliuoti. Būdinga tai, kad griežtos ribos tarp piktybinio naviko ir jį supančio audinio nėra, nes naviko ląstelės jį infiltruoja.

Navikų konsistencija standi, esant nekrozei audinys trapus. Kartais dėl navikų nekrozės susidaro ertmių, užsipildančių nekrozinėmis masėmis ir skysčiu. Navikai būna įvairių formų ir dydžių, kartais jie gali išaugti labai dideli, pvz., odos paviršiuje arba kūno ertmėse, kur galima pastumti kitus organus. Dideli dažniausiai būna gėrybiniai navikai.

Histologiškai navikai primena tuos audinius, iš kurių jie yra susidarę, tačiau architektikos požiūriu jie būna atipiški, pavyzdžiui, gėrybinis liaukos navikas (adenoma) sudarytas iš liaukinio audinio, bet liaukutės jame paprastai yra nevienodo dydžio ir formos, išklotos neįprastu epitelio eilių skaičiumi, nebūna ištekamųjų latakų. Kaulų naviko kaulinės plokštelės yra išsidėsčiusios netvarkingai, jos nepriklauso nuo fiziologinio krūvio ir kt. Tokia netvarkinga audinio struktūra vadinama audimo atipizmu. Jis būdingas gėrybiniams ir piktybiniams navikams. Ląstelių atipizmas – piktybinių navikų ypatybė (Rotomskis *et al.* 2002: 278).

Ypač būdingas piktybinių navikų ląstelių bruožas yra anaplazija, t. y. jos nesugeba pakankamai subręsti ir diferencijuotis, praranda struktūros specifiškumą ir funkcines atitinkamo audinio ypatybes, yra suprimityvėjusios.

Vieno ir to paties organo naviko ląstelių anaplazijos laipsnis būna nevienodas. Pavyzdžiui, vienos skrandžio karcinomos ląstelės neišskiria būdingo sekreto gleivių, kitos dar jį išskiria, vienos sarkomos ląstelės gamina skaidulas, kitos – ne. Kuo ląstelės mažiau diferencijuotos, tuo navikas piktybiškesnis kliniškai (Rotomskis *et al.* 2002: 278).

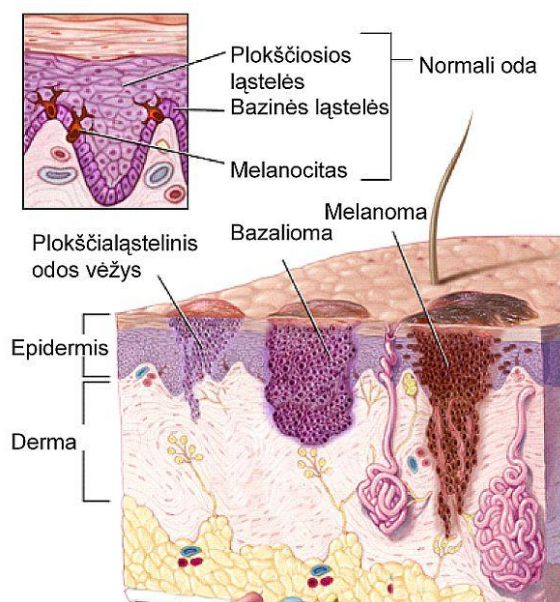
Dažniausiai auga vienas navikas. Jis pradeda augti kurioje nors vienoje vietoje (unicentriškai) ir pamažu plinta. Tačiau yra nemažai navikų, prasidedančių iš karto keliose vietose – multicentriškai. Tai daugybiniai nervų dangalų, riebalinio audinio ir kiti navikai.

Navikas paprastai auga „iš savęs“, t. y. dauginantis navikinio mazgo ląstelėmis. Tik iš pradžių galimas apozicinis augimas, kai aplink navikinį židinį esančio dar sveiko audinio ląstelės pamažu virsta navikinėmis ir prisijungia prie augančio mazgo.

Pagal augimo pobūdį navikai skirstomi į egzofitinius – augančius į kūno paviršių ar į kurią nors ertmę, ir endofitinius, augančius gilyn į organą, pvz., karcinoma, infiltruojanti skrandžio sieną ir neiškylanti į jos paviršių.

Klasifikuojant navikus laikomasi histogenezinio principo, t. y. jie skirstomi į grupes pagal tai, iš kokio audinio yra kilę. Skiriami epiteliniai ir jungiamojo audinio (mezenchiminės kilmės) navikai. Ir vieni, ir kiti gali būti gėrybiniai ar piktybiniai. Piktybiniai epiteliniai navikai vadinami karcinomomis, o neepitelinės kilmės – jungiamojo, raumeninio, nervinio ir kitų audinių – sarkomomis. Pastaruoju metu sarkomomis vadinami tik navikai, kilę iš jungiamojo audinio. Nervinės kilmės piktybinis navikas vadinamas neuroblastoma, kraujagyslinės kilmės –

angioblastoma ir pan. Piktybiniai navikai, kurių kilmę sunku paaiškinti, vadinami citoblastomomis. Yra navikų, kurių kilmė sudėtinga, juose yra ir epitelio, ir jungiamojo audinio piktybinių ląstelių – tai mišrūs navikai, pvz., seilių liaukų adenoma, kurioje gausu piktybinių jungiamojo audinio ląstelių, arba gimdos bei plaučių karcinosarkomos, tai reti navikai (Rotomskis *et al.* 2002: 278).



1.3 pav. Odos vėžio formos (*Odos piktybiniai... 2012*)

Išskiriamos dvi pagrindinės odos vėžio formos – bazalioma (iš bazinių epitelinių ląstelių išsivystęs navikas) ir plokščialąstelinis odos vėžys (iš epidermio plokščiųjų ląstelių išsivystęs vėžys). Bazalioma auga lėtai, į kitus kūno organus metastazuoja ypač retai, lengvai pagydoma. Plokščialąstelinis odos vėžys agresyvesnis nei bazalioma, gali išplisti ir metastazuoti į limfmazgius bei kitus organus ar pasikartoti toje pačioje vietoje (1.3 pav.).

Melanoma – tai iš epidermyje esančių ląstelių, gaminančių odos pigmentą melaniną, išsivystantis navikas. Melanomai būdingas itin greitas naviko augimas. Melanoma dažniausiai serga 40-60 metų amžiaus žmonės, moterys dažniau nei vyrai (*Odos piktybiniai... 2012*).

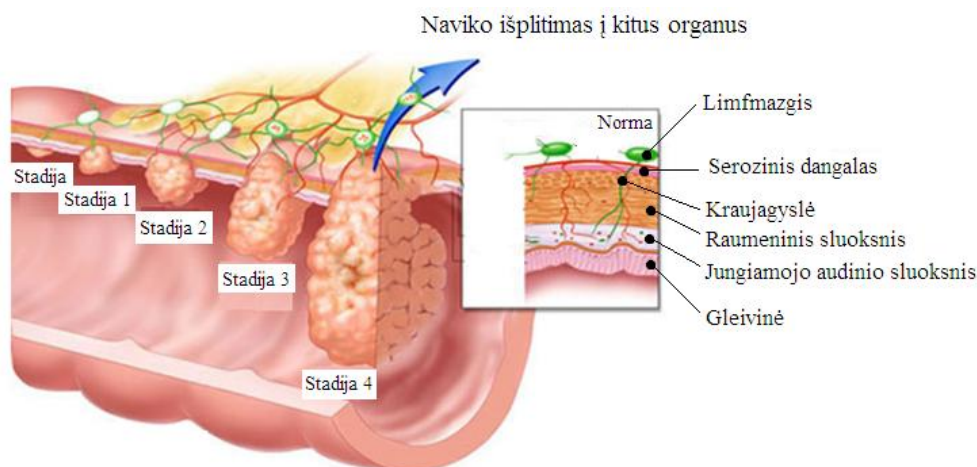
Bazalioma ir plokščialąstelinis vėžys gali būti įvairių formų. Tai gali būti rausvas, kietas, nedidelis, virš odos iškilęs mazgelis, bazalioma apvali ar ovali plokštelė, 1-2 mm pakilusi virš odos lygio, nedidelė opelė ar nedidelis paraudęs odos lopinėlis šiurkščiu, pleiskanojančiu paviršiumi. Visi darinukai gali kraujuoti ar apsitraukti šašeliu, jie gali atrodyti taip lyg tuoj užgis, tačiau jie neužgyja. Darinukai dažniausiai neskausmingi, palaipsniui didėjantys.

1.2. Navikų plitimas

Vienas iš pagrindinių piktybinių navikų bruožų yra tas, kad jie nepasilieka toje vietoje, kur pradėjo augti, o plinta po organizmą. Be pirminio naviko židinio, susidaro dar keletas, keliolika ar keliasdešimt antrinių jo židinių. Šis procesas vadinamas metastazavimu. Jis ypač pasunkina ligos eigą.

Metastazės – tai dažniausiai apskriti įvairaus dydžio mazgai, neretai didesni negu pirminis navikas. Histologinė metastazių struktūra paprastai primena pirminio mazgo struktūrą. Tačiau kartais ji būna skirtinga, nes navikinės ląstelės polimorfiškos, nevienodai diferencijuotos. Metastazės gali pradėti augti iš įvairių naviko ląstelių (įvairių klonų), nors pirminiai navikai dažniau monokloniniai nei polikloniniai (Rotomskis *et al.* 2002: 278).

Navikų plitimą iš dalies lemia tai, kad ląstelės nėra glaudžiai tarpusavyje susijusios. Jos judrios, be to, gamina audinius izoliuojančius junginius. Navikas pradeda metastazuoti, kai perauga limfagyslių ir kraujagyslių sienelės (1.4 pav.) ir į jas patenka navikinės ląstelės (pavienės ar grupelėmis).



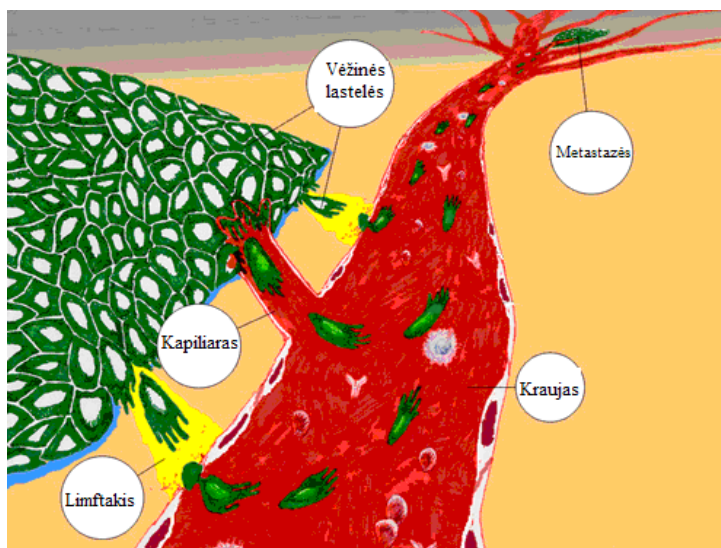
1.4. pav. Navikų plitimas

Pagrindiniai metastazavimo keliai (1.5 pav.):

- Limfinis – kai į limfos srovę patekusios navikinės ląstelės keliauja į sritinius limfmazgius ir apsistoja jų sinusuose, o iš čia su limfos srove gali patekti į veninį kraują.
- Kraujo – kai ląstelės, patekusios tiesiai į kraują su jo srove nukeliauja į aukščiau esančius organus, į kepenis, į plaučius ir kt. Limfa ar krauju metastazuojančių navikų kryptis paprastai atitinka limfos srovės ar veninio kraujo kryptį. Tačiau kartais pasitaiko ir retrogradinio metastazavimo atvejų – navikinės ląstelės slenka prieš srovę. Pasitaiko, kad limfagyslės, jungiančios du organus arba organą su sritiniu limfmazgiu, yra prisipildžiusios navikinių masių.

- Dar vienas metastazavimo būdas – kontaktinis. Pavyzdžiui, jei skrandžio karcinoma, prasidėjusi gleivinėje, perauga visus skrandžio sienos sluoksnius ir pasiekia pilvaplėvę, navikinės ląstelės gali atsidurti kitų organų paviršiuje ir čia prigyti. Susidaro implantacinės metastazės.

Epitelinės kilmės navikai (karcinomos) metastazuoja dažniausiai limfa, sarkomos - krauju. Tačiau būna išimčių. Neretas ir mišrus metastazavimo būdas (Rotomskis *et al.* 2002: 278).



1.5 pav. Metastazavimo keliai

Besiformuodami navikai organizme sukelia įvairių patologinių reiškinių. Pirmiausia ir gėrybiniai, ir piktybiniai navikai trikdo pažeistų organų bei sistemų funkciją. Aplink daugelį navikų būna uždegimas. Pagrindiniai kovotojai su naviku yra limfocitai, tai 5-17 μm skersmens rutulio formos ląstelės, jie gaminami kaulų smegenyse, dauginasi skydliaukėje, blužnyje ir limfmazgiuose.

1.3. Limfmazgiai

Antriniai (periferiniai) limfiniai organai, t. y. limfmazgiai ir limfagyslės priskiriami prie imuninės sistemos organų, todėl diagnozuojant ir gydant odos vėžį, svarbu nustatyti ar nemetastazavo gydomas navikas į artimiausius limfmazgius.

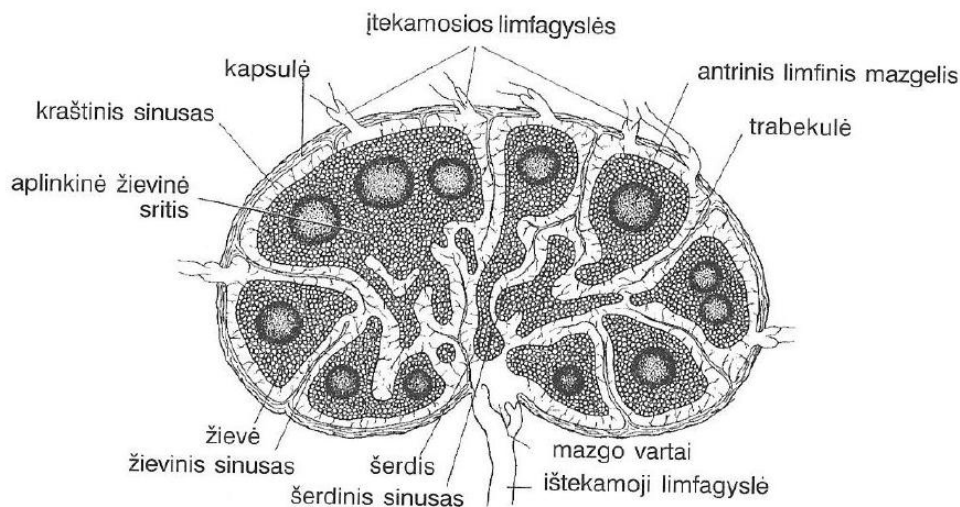
Limfmazgiai – tai maždaug žirnio dydžio, pilkšvai rausvos spalvos, minkštoki apvalūs limfinio audinio dariniai, organizme jie išsidėsto įvairiose kūno vietose, dažniausiai nedidelėmis grupelėmis palei stambesnes kraujagysles ir limfagysles. Tam tikrose vietose jie grupuojasi po kelis ar keliolika ir yra vadinami sritiniais limfmazgiais (pvz., kirkšnio srityje, kakle, pažastyje ir kt.). Pro limfmazgį prateka limfagyslė, tuo metu limfa yra filtruojama, sulaikomi mikrobai, kenksmingos dalelės, tai labai svarbus apsaugos barjeras, saugantis, kad mikrobai neišplistų toliau į organizmą.

Kai kur nors kūne atsiranda infekcijos židinytai pirmiausiai padidėja tos srities sritiniai limfmazgiai, tuomet limfmazgius galima užčiuopti. Retkarčiais, kai infekcija sunki, limfmazgis gali supūliuoti.

Limfa – audinių skystis, tekantis limfiniais kapiliarais, jo dėka vyksta įvairiausių medžiagų apykaitos procesai tarp krauju atnešamų ir pro membranas iš ląstelių citoplazmos prasisunkusių medžiagų.

Limfmazgių struktūra ir forma būna įvairi: pupelės formos, apvalios, pailgos, o dydis – nuo 0,5 iki 50 mm (priklausomai nuo amžiaus, kūno sudėjimo, hormonų ir kitų veiksnių). Iškiriamos trys skirtingos limfmazgio sandaros dalys: parakortikalinė, žievinė (kortikalinė) ir šerdinė (meduliarinė) (Borodin *et al.* 1992: 257).

Prie limfmazgio išlenktos pusės ateina nuo 4-6 būna kad ir daugiau limfagyslių, jų sienelės įauga į limfmazgio kūną (1.6 pav.). Įlenktoje dalyje yra, taip vadinami, limfmazgio vartai, pro kuriuos į limfmazgį patenka arterinis kraujas ir nervinės šaknelės, o išeina venos ir limfagyslės. Praeinant pro limfmazgį, limfa teka toliau išnešimo limfagyslėmis, kurių skaičius kinta nuo 2 iki 4, į kitą tos pačios, arba gretimos grupės limfmazgį.



1.6 pav. Limfmazgio vidinė sandara

Išorėje kiekvienas limfmazgis yra padengtas plona jungiamojo audinio kapsule, iš jungiamojo audinio suformuotos ir vidinės pertvaros, kurios limfoidinį audinį padalina į skilteles.

Kortikalinėje srityje (žievėje) galima pastebėti apvalios formos ląstelių grupes – tai jaunų arba besidalijančių limfoidinių ląstelių (pvz. limfocitų, makrofagų) pripildyti folikulai. Limfmazgio šerdinę dalį sudaro tarpusavyje sujungtų kanalų (sinusų) sistema.

Kanalai, kuriais teka limfa praeinant pro limfmazgį, labai siauri ir vingiuoti, todėl skystis teka labai lėtai, o jame esančios bakterijos užsilaiko ir tada fagocituojamos leukocitais. Kai kurios bakterijos be didelių sunkumų praeina pro pirmą limfmazgį, bet vėliau yra sunaikinamos antro bei trečio lygio limfmazgiuose. Jei limfmazgiai nepajėgūs sunaikinti mikroorganizmų, tai jie patenka į kraujotakos sistemą ir su kraujo srove gali nukeliauti į bet kurį organą.

Limfagyslės organuose ir audiniuose sudaro tankų tinklą, tai ploni ir vingiuoti kanalai, jų sienelės susideda vien iš labai pralaidaus endotelio, kuris gali plėstis, padidindamas spindį 2-3 kartus. Limfagyslių sienelės rezorbuoja audinių skystį, ląstelių įrimo produktus, mikrobus, vėžines ląsteles. Suaugusio žmogaus organizme į veninę sistemą per parą suteka 1,5-2,0 l. limfos.

Limfmazgiai išsidėstę įvairiose kūno vietose, žmogaus organizme yra apie 1000 limfmazgių. Duomenys apie limfmazgių kiekį ir jų dydį yra labai apibendrinti, todėl sunku nustatyti kiek tiksliai yra limfmazgių tam tikroje srityje, taip pat jų išsidėstymą žmogaus organizme. Kiekvienoje limfmazgių grupėje yra apytiksliai nustatytas limfmazgių kiekis, bet duomenų kintamumas priklauso nuo nagrinėjamos kūno vietos (Borodin *et al.* 1992: 257).

Limfmazgiai išsidėstę netolygiai, todėl būna taip, kad į vienus limfmazgius limfa įteka tiesiogiai iš organų ir audinių, tokie limfmazgiai vadinami I lygio mazgais. Prie II lygio mazgų, limfa ateina tik praėjus pro ankstesnį mazgą. Toliau, limfagyslėmis limfa teka į III lygio mazgus, priklausomai nuo tuo, per kiek limfmazgių pratekėjo limfa, galima išskirti dar IV, V ir kitų lygių limfmazgius.

Dažniausiai, limfmazgiai ir jų grupės skirstomi į du tipus: periferinius (išorinius) ir vidinius. Vidiniai limfmazgiai yra pilvo ir krūtinės ląstos srityje, o išoriniai kaklo, veido, kirkšnies ir pažastų srityje. Išorinius limfmazgius galima apčiuopti, kai jie padidėja dėl infekcijos arba ligos poveikio (1.7 pav.).

Limfmazgių klasifikacija:

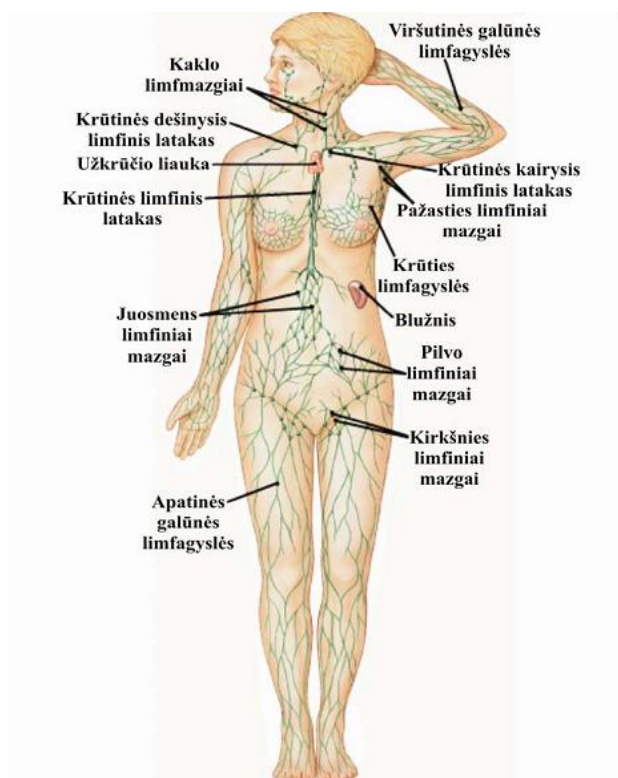
- Somatiniai – limfmazgiai į kurios suteka limfa iš atramos-judėjimo aparato organų (alkūniniai, pakinklio duobės limfmazgiai ir t.t.), ir iš poodinių audinių pvz. tarpšonkauliniai limfmazgiai.
- Visceraliniai – limfmazgiai į kurios suteka limfa iš vidinių organų (kepenų, plaučių, skrandžio ir t.t.).
- Mišrūs – limfmazgiai į kurios, vienu metu, suteka limfa iš vidinių organų, atramos-judėjimo aparato ir odos, pvz. juosmens limfiniai mazgai.

Mazgų kiekis kairėje ir dešinėje kūno dalyse būna nevienodas. Nustatyta, kad kirkšnies kairiojoje pusėje yra iki 14 mazgų, o dešiniojoje iki 20, taip pat ir krūtinkaulio dalyje, iš kairės apie 18, o iš dešinės net 25. Tokią asimetriją galima lengvai paaiškinti, kadangi dauguma vidinių organų

(pvz. kepenys) išsidėstę dešininėje kūno dalyje, todėl ir limfagyslių, tai pat limfmazgių ten susiformuoja daugiau (Borodin *et al.* 1992: 257).

Limfmazgiai išsidėsto grupėmis po du ir daugiau, kartais jų skaičius gali siekti net keliasdešimt vienetų. Pagal literatūros šaltinius, suaugusio žmogaus, apytikslis limfmazgių kiekis:

1. kirkšnies limfiniai mazgai: 4-20 vnt;
2. pažasties limfiniai mazgai: 12-45 vnt;
3. pilvo limfiniai mazgai: 66-404 vnt;
4. juosmens limfiniai mazgai: 1-17 vnt;
5. krūtinės limfiniai mazgai: 1-11 vnt;
6. bronchų ir plaučių limfiniai mazgai: 4-25 vnt;
7. kepenų limfiniai mazgai: 1-10 vnt.



1.7 pav. Limfinė sistema

Limfmazgių funkcijos:

- Filtavimo. Pratekant pro limfmazgį limfa filtruojama nuo bakterijų, svetimų dalelių, molekulių, audinių liekanų. Kadangi į kraują limfa gali patekti tik perėjusi per limfmazgius, filtravimo funkciją atlieka limfinių sinusų viduje esantys makrofagai.

- Limfmazgiai atlieka gynybinę organizmo funkciją, todėl pašalinus juos chirurginiu būdu arba apšvitinus jonizuojančiąja spinduliuote iš dalies silpnėja organizmo atsparumas įvairioms infekcijoms ir virusinėms ligoms.
- Drenažo funkcija. Limfmazgiai surenka limfą iš einančių nuo gretimų audinių limfagyslių. Jeigu drenažo funkcija dėl kažkokių tai faktorių sutrinka, gali išsivystyti periferinių audinių tinimai.
- Reguliavimo funkcija. Limfmazgiai kontroliuoja limfos kiekį sistemoje, t. y. skysčio perteklius deponuojamas limfmazgiuose.
- Kontroliuoja medžiagų apykaitą, t. y. baltymų, angliavandenių, riebalų ir kitų medžiagų kiekį.

Organizmui senstant limfmazgių ir limfagyslių kiekis odoje ir vidiniuose organuose palaipsniui mažėja. Daugumos mazgų limfinis audinys pamažu pakeičiamas jungiamuoju ir jie nedalyvauja limfos tekėjime. Dažniausiai sumažėja somatinių limfmazgių kiekis, į kurios suteka limfa iš raumenų. Todėl pažastinių limfmazgių kiekis sumažėja nuo 25-45 jaunatvėje iki 12-25 senatvėje. Reikia pabrėžti ir tai, kad visceralinių limfmazgių (į kurios suteka limfa iš vidinių organų) kiekis beveik nesikeičia, tai dar kartą parodo kokį svarbų vaidmenį atlieka limfinė sistema, siekiant užtikrinti tinkamą organizmo funkcionalumą.

Limfmazgių dydžiai tiesiogiai priklauso nuo jų lokalizacijos, pažymėtina, kad didžiausi limfmazgiai aptinkami prie vidinių organų. Mazgų formos gali būti labai įvairios, išskiriamos kelios pagrindinės grupės, tai:

- Žirnio formos mazgai, jų paviršius lygus, kitaip juos dar vadina – paprastais limfmazgiais.
- Svogūno formos mazgai, jų kapsulės paviršius labai nelygus su įdubimais – sudėtingieji limfmazgiai.
- Pupelės formos.
- Ovalo formos. Esant tokiai formai, mazgo ilgis 1,5-2 kartus didesnis negu jo plotis ir storis.
- Apvalios formos.
- Juostiniai mazgai. Tokio limfmazgio ilgis kelis kartus didesnis už plotį, taip pat jie labai ploni.
- Segmentiniai limfmazgiai. Pati sudėtingiausia mazgų grupė, nes atrodo kaip keli tarpusavyje suaugę limfmazgiai.

Didelių dydžių mazgai dažniausiai būna ovalo formos, taip pat juostiniai ir segmentiniai. Apvalios, taip pat pupelių formos limfmazgiai, dažniausiai, būna vidutinių dydžių, o patys mažiausi tik ovalo formos.

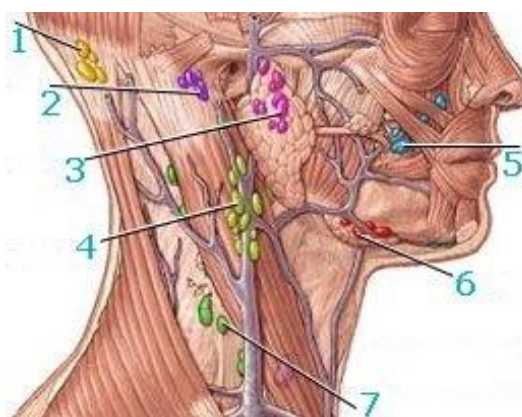
Suaugusio žmogaus limfmazgių matmenys svyruoja nuo 1x1x1 mm ir iki 50x20x13 mm, atskirais atvejais aptinkami ir žymiai didesni mazgai. Limfmazgių matmenų diapazonas labai

platus, mažiausi limfmazgiai 0,5-1 mm, bet aptinkami ir labai dideli apie 75-100 mm ilgio. Limfmazgiai kurių ilgis siekia 25-50 mm aptinkami labai dažnai, vienoje limfmazgių grupėje gali būti įvairiausių dydžių mazgų. Suaugusio žmogaus paviršinių limfmazgių ilgis, kirkšnies srityje 2-45 mm, pilvo 1-52 mm, o juosmens dalyje nuo 1mm iki 100 mm (Borodin *et al.* 1992: 257).

1.1 lentelė. Limfmazgių matmenys

Mazgai	Mazgų matmenys, mm	
	Mažiausi	Didžiausi
Gilieji kaklo limfmazgiai	8x3x2,5	15x5x4
Centriniai pažastiniai limfmazgiai	5,5x3x2,5	20x3x2,7
Viršutiniai pilvo limfmazgiai	4x4x2,5	10x5x3,4
Paviršiniai kirkšnies limfmazgiai	5x5x2	22x12x12

Kaklo ir veido limfmazgių išsidėstymas, leidžia patikimai apsaugoti organizmą nuo įvairių uždegiminių procesų ir navikų. Į veido paviršinius limfmazgius limfa teka iš kaktos, nosies, žandų, viršutinės lūpos ir vokų. Dalis kaklo limfmazgių, yra giliai audiniuose, bet daugiausiai jų yra paviršutiniuose sluoksniuose, prie odos. Pakaušio, veido ir kaklo limfmazgiai sudaro tankų tinklą, kuris prasiskverbia per visus, tuos sritis, audinius. Į giliąsias veido limfagysles teka limfa iš raumenų, kaulų, nosies ir burnos prieangio gleivinės, dantų ir dantenų, akių junginės ir akiduobės. Toliau limfa teka į giliuosius kaklo limfmazgius. Paveikslėlyje 1.8 parodyta kaip, kaklo ir galvos srityje išsidėstę limfmazgiai.



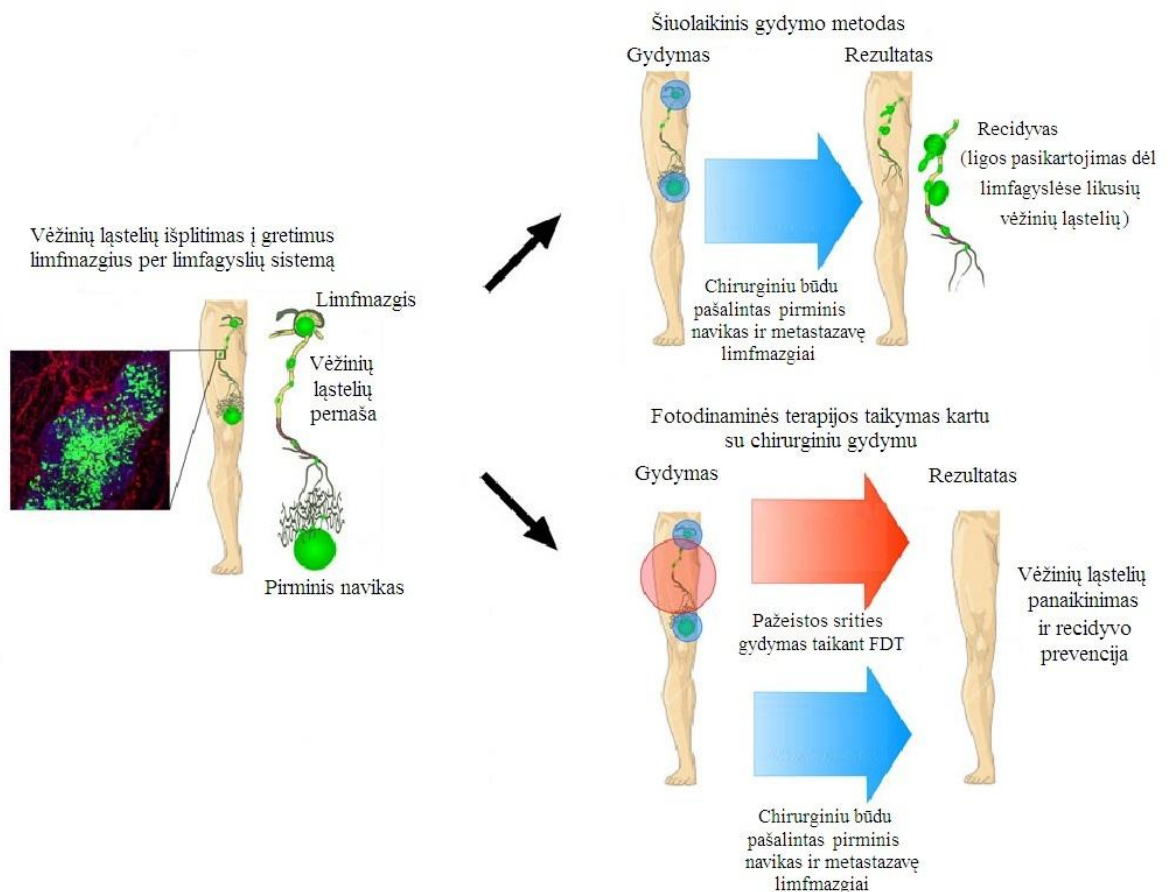
1.8 pav. Kaklo ir veido limfmazgiai: 1 – pakaušiniai (1-3 vnt.), 2 – užausiniai, 3 – prieausiniai (1-3 vnt.), 4 – paviršiniai kaklo (iki 10 vnt.), 5 – skruostiniai (iki 12 vnt.), 6 – pasmakriniai (3-6 vnt.), 7 – gilieji kaklo limfmazgiai (15-30 vnt.)

Kodėl gi toks svarbus tikslus ir ankstyvas vėžio diagnozavimas? Kai kurios odos vėžio formos progresuoja labai greitai, pvz., plokščialąstelinis odos vėžys agresyvesnis nei bazalioma arba melanoma ir gali išplisti ir metastazuoti į limfmazgius, taip pat kitus organus ar pasikartoti toje pačioje vietoje. Todėl labai svarbu ne tik išgydyti pirminį naviką, bet ir sukurti tinkamą ir efektyvią prevencijos strategiją.

Gydant vėžį, dažniausiai, taikomas chirurginis gydymas, kurio metu šalinamas ne tik navikas, bet ir tos srities limfmazgiai, pvz. operuojant krūties vėžį pašalinami ir pažastiniai limfmazgiai. Vienoje pažastyje yra maždaug 20 limfmazgių, nors kiekvienu atveju jų kiekis gali būti šiek tiek skirtingas. Atliekamas visų pašalintųjų limfmazgių mikroskopinis ištyrimas, siekiant nustatyti, ar tarp jų yra pažeistų vėžio ląstelėmis, nuo tyrimo rezultatų priklauso, ar greta operacijos reikės dar kito gydymo – fotodinaminės terapijos, radioterapijos ir t.t.

Limfagyslėmis gali plisti vėžinės ląstelės, kurios pirmiausiai papuola į limfmazgius. Limfmazgis, esantis arčiausiai naviko į kurį pirmiausiai smulkiosiomis limfagyslėmis nukeliauja vėžinės ląstelės iš pirminio piktybinio židinio, vadinamas sarginiu (sentinentiniu) limfmazgiu. (*Chirurginis...* 2011).

Limfmazgiai atlieka labai svarbią limfos filtravimo funkciją, siekiant pašalinti iš jos negyvas ir gyvas svetimkūnių daleles. Tyrimai parodė, kad limfmazgiai filtruoja limfa daugiau biologiniu būdu, negu mechaniškai, nes sulaiko bakterijas, toksinus, svetimus baltymus ir kitas ląsteles. Kaip vieną iš svarbiausių limfmazgių funkcijų, reikia pažymėti gebėjimą sulaikyti vėžinės ląstelės, jos limfmazgiuose sunaikinamos arba sulaikomos. Todėl gydant metastazavusį naviką, chirurginiu būdu, reikia atkreipti dėmesį į gretimus limfmazgius (sarginius mazgus) ir limfagysles, juose irgi gali būti vėžinių ląstelių. Fotodinaminės terapijos taikymas kartu su chirurginiu gydymu, žymiai sumažina recidyvo galimybę ir padidina gydymo rezultatus (1.9 pav.).



1.9 pav. Numatomas metastazuotų navikų gydymas taikant fotodinaminę terapiją (Lehtinen 2011)

Mokslininkas iš Suomijos T.Tammela kartu su kolegomis iš Helsinkio universiteto, atliko eilę tyrimų su gyvūnais, siekiant įrodyti, kad limfmazgių ir limfagyslių fotodinaminė terapija tikrai veiksmingas vėžio gydymo būdas, kurį ir toliau reikia tobulinti, taip pat ieškoti naujų galimybių. Vienas iš eksperimentų buvo atliktas su laboratorinėmis pelėmis, kurios buvo suskirstytos į 2 grupes. Pirmos grupės pelėms vėžys buvo pašalintas chirurginiu būdu + FNT (įšvirkščiant sensibilizatorių – verteporfiriną ir apšviečiant infraraudonaisiais lazerio spinduliais), o antros grupės pelės buvo tik operuotos.

Tyrimų rezultatai parodė, kad pirmos grupės pelėms, kurių gydymui buvo taikoma FNT, vėžinių ląstelių kiekis limfmazgiuose žymiai sumažėjo, o recidyvų t. y. vėžio pasikartojimų kiekis buvo daug mažesnis, palyginus su antrąja grupe.

T.Tammela teigia, kad jo darbo grupė nesitiki, jog ateityje FNT visapusiškai pakeis dabartinius chirurginius gydymo metodus, kurie taikomi šalinant metastazavusius navikus ir limfmazgius. Tačiau FNT gali būti sėkmingai derinama su esamais chirurginiais metodais, siekiant padidinti gydymo kokybę, efektyvumą, bei prieinamumą,

Atlikus mokslinės literatūros analizę, išaiškėjo, jog FNT, visame pasaulyje, labai plačiai taikoma lokaliems krūties vėžio recidyvams ir progresavimui krūtinės sienoje bei dauginėms krūties

vėžio metastazėms odoje gydyti. Lietuvoje, Onkologijos institute į tyrimą buvo įtrauktos penkios recidyvuojančiu ir metastazuojančiu krūties vėžiu sergančios moterys, kurių 85 navikai gydyti fotodinamine terapija, iš jų 75 po FNT visiškai išnyko, kitiems dešimčiai poveikis buvo dalinis (Bloznelytė-Plėšnienė *et al.* 2011: 64–73).

Rusų mokslininkai E.Stranadko ir V.Titova savo straipsnyje plačiai aprašo FNT galimybes, gydant galvos ir kaklo plokščialąstelinį odos vėžį ir pabrėžia, kad tokią terapiją sėkmingai gali būti taikoma gydant ir pirminius navikus ir jau pasikartojančius vėžio atvejus (recidyvus) (Stranadko *et al.* 2010).

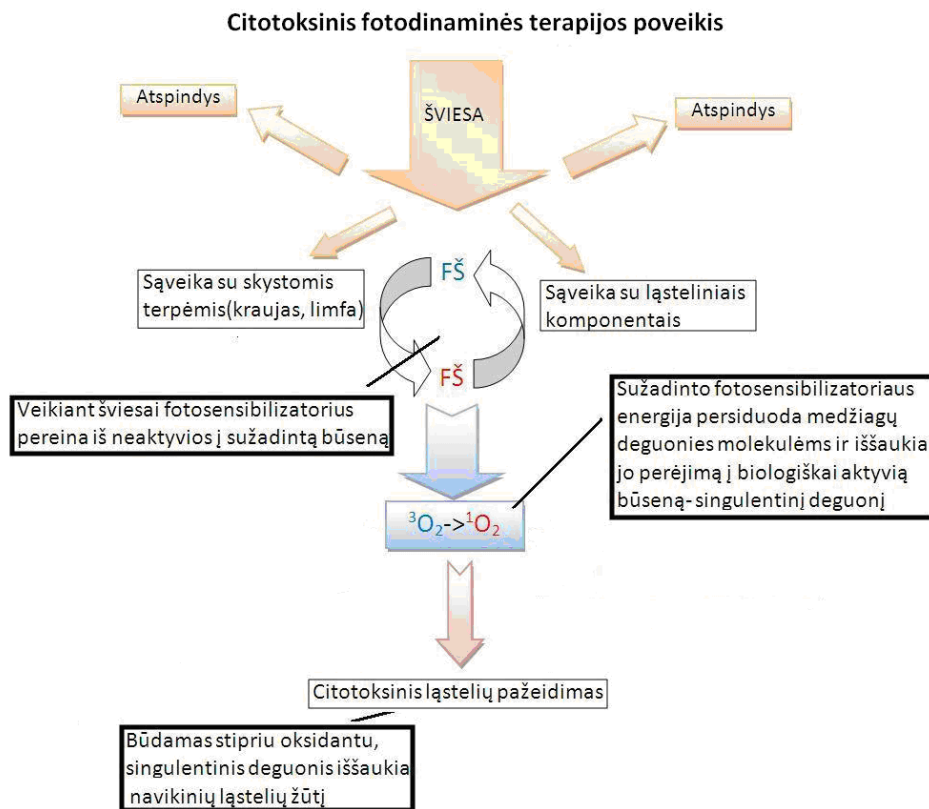
Mokslininkų grupė iš Maskvos biomedicinos instituto (Rusija) tyrinėdami kaip reaguoja nutolusios metastazės į lokalinę FNT, pastebėjo, kad intraveninis kraujo švitinimas iššaukia metastazių sumažėjimą limfmazgiuose. Tiriamiesiems sensibilizatorius buvo suleistas į veną 1-2 mg/kg kūno svoriui. Pažymėtina, kad geresni gydymo rezultatai pastebėti pas melanoma sergančius pacientus (Kaplan *et al.* 2005).

1.4. Fotodinaminės navikų terapijos principai

Gyvuose organizmuose vyksta įvairios fotocheminės reakcijos, kurios yra svarbios ar net esminės jų išgyvenimui. Tačiau šviesa gali būti ir pražūtinga gyvoms ląstelėms ir organizmams. Visos fotocheminės reakcijos prasideda specifiniams biologiniams pigmentams sugėrus šviesos fotonus.

Ultravioletinė saulės spinduliuotės dalis yra labai pavojinga gyviems organizmams, nes šios spektrinės srities šviesą labai gerai sugeria svarbiausi ląstelių komponentai – baltymai, lipidai ir nukleorūgštys. Matomoji spektro dalis gyviems organizmams nedaro jokios žalos, nes šių bangos ilgių šviesos nesugeria genetinę informaciją perduodančios molekulės.

Odą nuo kenksmingų ultravioletinių spindulių poveikio iš dalies apsaugo melaninas. Tačiau, tarpininkaujant tam tikroms šviesą sugeriančioms medžiagoms – sensibilizatoriams, ląstelės ar organizmai tampa jautrūs šviesai ir gali žūti. Šis jautrumo šviesai didinimas vadinamas fotosensibilizavimu ir jo pasekmė – įvairūs fotofizikiniai, fotocheminiai ir fotobiologiniai vyksmai šviesos nesugeriančiame substrate.



1.10 pav. Citotoksinis fotodinaminės terapijos poveikis

Fotodinaminė navikų terapija (FNT) pagrįsta kai kurių sensibilizatorių savybe kauptis navikiniuose audiniuose ir, apšvitinus juos tinkamo bangos ilgio šviesa, sukelti šių audinių ląstelių apoptozes ir nekrozes. Plačiau apie ląstelių žūties molekulinis mechanizmus FNT aprašoma A priede.

FDT eiga apima kelis etapus: sensibilizatorius suleidžiamas į organizmą, po kelių ar keliolikos valandų navikas apšvitinamas šviesa, kurią gerai sugeria sensibilizatoriaus molekulės, o praėjus dar kuriam laikui atliekama kontrolė ir pašalinami nekrotizavę audiniai. Šviesos sužadintas sensibilizatorius inicijuoja fotochemines reakcijas, kurių pasekmė – žalingų ląstelių veiklai produktų susidarymas ir navikinių audinių destrukcija. Tokia, atrodytų nesudėtinga, yra fotosensibilizuotos terapijos eiga. Tačiau kad gydymas būtų sėkmingas, nuo sensibilizatoriaus suleidimo iki navikinio audinio nekrozės turi įvykti visa fiziologinių, biocheminių, fotofizikinių ir fotocheminių vyksmų seka.

Pagrindiniai FNT privalumai:

- FNT taikoma kai chirurginis vėžio gydymas yra neefektyvus arba visiškai neįmanomas, dėl pablogėjusios paciento sveikatos būklės arba dėl aukštos naviko išplitimo kategorijos. FNT sunaikina tik vėžines ląsteles, neličiant sveikų audinių.

- Sensibilizatorius selektyviai kaupiasi navikiniame darinyje ir nepažeidžia gyvų audinių struktūros.
- Fotodinaminė terapija, paliginus su radioterapiją arba chemoterapiją, leidžia išvengti sisteminio poveikio žmogaus organizmui. Gydomo poveikis pasireiškia tik toje kūno vietoje kur yra nukreiptas šviesos srautas, taip išvengiama visų šalutinių poveikių, kokie gali pasireikšti taikant pvz. chemoterapiją (pykinimas, vėmimas, plaukų slinkimas, stomatitas ir t. t.).
- FNT pigus vėžio gydymo metodas. Daugumai pacientų, fotodinaminė terapija – tai neinvazinis arba minimalios invazijos, lokalus, tausojantis ir nebrangus įvairių piktybinių navikų gydymo metodas.

1.5. Sensibilizatoriaus pernaša ir pasiskirstymas organizme

FNT metu sensibilizatorius gali būti įvedamas į organizmą keliais būdais. Dažniausiai reikiamos koncentracijos sensibilizatoriaus tirpalas suleidžiamas pacientui į veną. Patekęs į kraujotakos sistemą sensibilizatorius išnešiojamas po visą organizmą ir jame pasiskirsto. Dėl navikinių audinių specifiškumo ir tam tikrų sensibilizatoriaus savybių po kurio laiko didesnis jo kiekis susikaupia navikiniame audinyje. Sensibilizatoriai gali būti lipofiliniai arba hidrofiliniai, ir tai lemia jų lokalizaciją audiniuose ir ląstelėse. FNT taikiniai būna labai įvairūs – parenkant tinkamų savybių sensibilizatorius galima sukelti pažeidas įvairiose ląstelių organelėse.

Sensibilizatoriaus tirpalas gali būti suleidžiamas į sritinę kraujagyslę – arteriją. Gydant kai kuriuos galvos ir kaklo navikus naudojamas šis sensibilizatoriaus įvedimo būdas. Jis patogesnis tuo, kad nesukelia viso kūno jautrumo šviesai (Rotomskis *et al.* 2002: 278).

Sensibilizatorių į organizmą galima įvesti ir per storąją žarną. Šiuo atveju jo migraciją ir pasiskirstymą lemia virškinamojo trakto veikla ir sensibilizatoriaus rezorbcija jame. Šie du pagrindiniai sensibilizatoriaus įvedimo būdai taikomi atsižvelgiant į naviko lokalizaciją organizme. Suprantama, kad virškinamojo trakto navikams gydyti tinkamesnis yra per storąją žarną būdas. Kai navikas yra gerai krauju aprūpinamoje organizmo srityje, labiau tinka intraveninis būdas.

Išoriniams navikams gydyti naudojamos ant odos tepamos emulsijos, kurių sudėtyje yra sensibilizatoriaus. Sensibilizatoriai per odą įsiskverbia į organizmą ir selektyviai susikaupia navikiniame darinyje. Gydant kvėpavimo takų, burnos ertmės, bronchų ir plaučių navikus naudojamas aerozolio pavidalo sensibilizatorius.

1.6. Fotosensibilizatoriaus susikaupimas ir išsilaikymas navike

Selektyvus sensibilizatoriaus susikaupimas navikiniame audinyje yra vienas iš pagrindinių veiksnių, sąlygojančių naviko suardymą minimaliai pažeidžiant sveikus audinius. Todėl šis gydymo metodas kelia vis didėjantį susidomėjimą. Tiek chirurginis, tiek chemoterapinis ir spindulinis navikinių susirgimų gydymo metodai nėra pakankamai selektyvūs, dažnai pašalinamas ar sunaikinamas ne visas navikas ir tik iš dalies pristabdomas navikinių darinių formavimasis. Dėl to kai kuriais atvejais atsiranda antrinių navikų – recidyvų. Be to, spindulinis gydymo metodas visada susijęs su rizika pažeisti sveikus audinius ar sukelti kitokį organizmui žalingą poveikį.

Patekusios į organizmą sensibilizatoriaus molekulės yra neaktyvios ir negali inicijuoti fotocheminių vyksmų. Tokias molekules apšvitinus tinkamo bangos ilgio šviesa, įvyksta fotosužadinimas, t. y. molekulės peršoka į sužadintąją didesnės energijos būseną. Sužadintosios singuletinės būsenos sensibilizatorius, nedalyvauja sensibilizacijos vyksme, nes šios būsenos gyvavimo trukmė per trumpa (1-100 ns), kad sužadinta sensibilizatoriaus molekulė galėtų perduoti sugertos šviesos energiją aplinkos molekulėms. Tačiau iš sužadintosios singuletinės būsenos sensibilizatoriaus molekulės gali peršokti į tripletinę būseną, kurios gyvavimo trukmė yra ilgesnė (net iki kelių milisekundžių). Šioje būsenoje sensibilizatorius jau gali inicijuoti fotocheminius procesus, sukeliančius vėlesnę ląstelės žūtį (Rotomskis *et al.* 2002: 278).

Sensibilizatoriaus molekulės sugebėjimas peršokti į tripletinę būseną yra apibrėžiamas tripleto susidarymo kvantiniu našumu, kuris efektyviam sensibilizatoriui turėtų būti artimas vienetui. Sužadinimo energijos pernaša biomolekulėms, chemiškai aktyvių tarpinių darinių generavimas.

Sąveikaujant sužadintam sensibilizatoriui su audinio biomolekulėmis, galimi du pagrindiniai reakcijų tipai. Pirmojo tipo reakcijose sensibilizatorius tiesiogiai sąveikauja su biomolekule. Tos sąveikos metu vyksta elektrono arba vandenilio atomo pernaša ir susidaro laisvieji radikalai. Antrojo tipo reakcijose sužadintosios tripletinės būsenos sensibilizatorius sąveikauja su audinių molekulinio deguonimi, perduodamas jam sužadinimo energiją.

1.7. Šviesos sąveika su audiniais

Skirtingų tipų ląstelės bei audiniai mūsų kūne turi skirtingas sugerties savybes. Kiekvienai iš jų geriausiai sugeria tik tam tikro ilgio bangas. Nors matomoji ir nematomoji (infraraudonoji) šviesa absorbuojama audinių bei ląstelių skirtinguose gyliuose, jų medicininis efektas yra panašus.

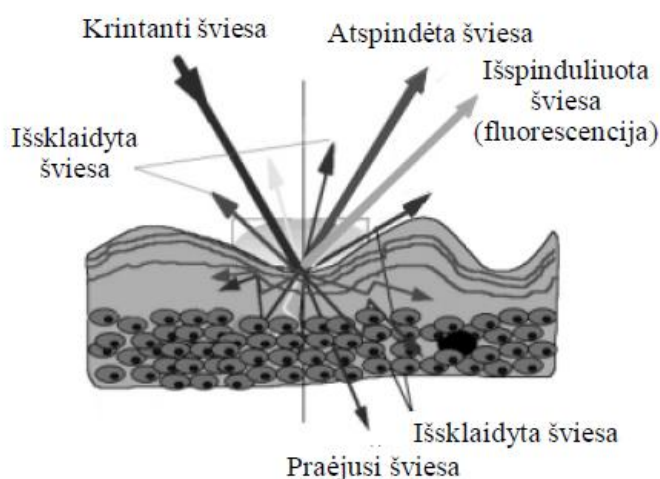
Taikant FNT lazerio šviesą sugeria ne tik sensibilizatorius, bet ir pats švitinamas audinys. Audinio sugertį nulemia šviesą sugeriančios medžiagos (vanduo, pigmentai, hemoglobinas, baltymai, lipidai ir t. t.). Daugelis organinių molekulių ir vanduo smarkiai sugeria šviesą

ultravioletinėje (UV) spektro srityje, o nukleorūgštys ir baltymai turi intensyvią sugerties juostą 240-290 nm intervalu, taip pat infraraudonuosius spindulius gerai sugeria vanduo. Vadinasi būtina ieškoti tokios spektro srities, kurioje audinys sugertų mažiausiai šviesos, o sensibilizatorius toje spektro srityje turėtų intensyvią sugerties juostą. Tuomet padidėja galimybė toje spektro srityje sužadinti daugiau sensibilizatoriaus molekulių, drauge paveikti gilesnius navikinio audinio sluoksnius ir padidinti FNT efektyvumą.

Hemoglobino sugertis smarkiai susilpnėja, kai $X > 550$ nm šviesos skvarbumo į audinius gylis padvigubėja didėjant bangos ilgiui nuo 550 iki 630 nm. Ilgesnės šviesos bangos (iki 700 nm) įsiskverbia į audinius dvigubai gyliau. Dar ilgesnių bangų skvarbumo gylis padidėja tik 10 % (Rotomskis *et al.* 2002: 278).

Taigi audinys silpniausiai sugeria šviesą 650-1000 nm spektro srityje. Ši sritis vadinama „fototerapiniu langu“, nes tokių bangos ilgių šviesa į audinius prasiskverbia giliausiai (audinys yra skaidriausias šviesai). Taigi labai svarbu, kad sensibilizatoriai turėtų stiprią šviesos sugertį audinių optinio laidumo srityje ($X > 600$ nm). Tačiau pageidautina, kad jie neturėtų intensyvių sugerties juostų regimosios šviesos intervalu nuo 350 iki 600 nm, nes tuomet liekamasis odos jautrumas šviesai būtų mažesnis (Fotosensibilizuotoji... 2010).

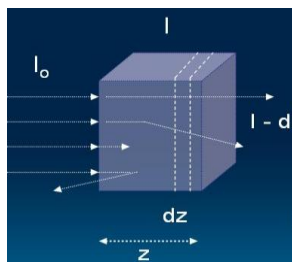
Šviesai krentant į paviršinį odos sluoksnį, pasireiškia veidrodinis atspindys, šviesa tiesiog atspindi nuo odos paviršiaus. Šviesai skverbiantis į gylesnius epidermio sluoksnius vyksta difuzinis atspindys, pasireiškia išsklaidymo ir sugėrimo efektas, o šviesai pasiekus tikrąjį odos sluoksnį vyksta fluorescencija. Taigi šviesos pluoštui krentant į medžiagą vyksta šie procesai: atspindys, šviesos lūžimas, sugertis, sklaida ir fluorescencija.



1.11 pav. Šviesos sąveika su audiniais (Rotomskis *et al.* 2004: 1219–1230)

1.7.1. Šviesos sugertis

Šviesos sugertis kiekybiškai įvertinama sugerties koeficientu, kuris priklauso nuo medžiagos prigimties (cheminės sudėties), koncentracijos, agregatinės būsenos, temperatūros ir nuo sąveikaujančios su medžiaga šviesos bangos ilgio. Sugerties metu per medžiagą sklindančios šviesos intensyvumas mažėja (1.12 pav.) pagal Lamberto ir Bugerio dėsnius:



1.12 pav. Šviesos sugertis

Šviesos intensyvumas, praėjus sluoksniui $z+dz$ bus $I - dI$

$$-dI = kI dz; \quad (1.1)$$

čia: dI – sugertas ir išsklaidytas šviesos srautas sluoksnyje, dz yra proporcingas krentančiam į sluoksnį šviesos intensyvumui; k – šviesos silpimo koeficientas, į kurį įeina sugerties koeficientas ir koeficientas nusakantis pirminio pluoštelio energijos nuostolius (ypač dėl sklaidos).

Suintegravus gaunamas Bugerio dėsnis:

$$I = I_0 e^{-kz}; \quad (1.2)$$

čia: I_0 – pradinis šviesos intensyvumas; I – pro medžiagos sluoksnį praėjusios šviesos intensyvumas; k – šviesos silpimo koeficientas, priklausantis nuo medžiagos ir bangos ilgio, tačiau nepriklausantis nuo medžiagos storio bei intensyvumo; z – medžiagos storis;

Bugerio – Lamberto dėsnis parodo, kad šviesos intensyvumas eksponentiškai mažėja, didėjant sluoksnio storiui.

Koeficientas k nusakomas konkrečiam bangos ilgiui:

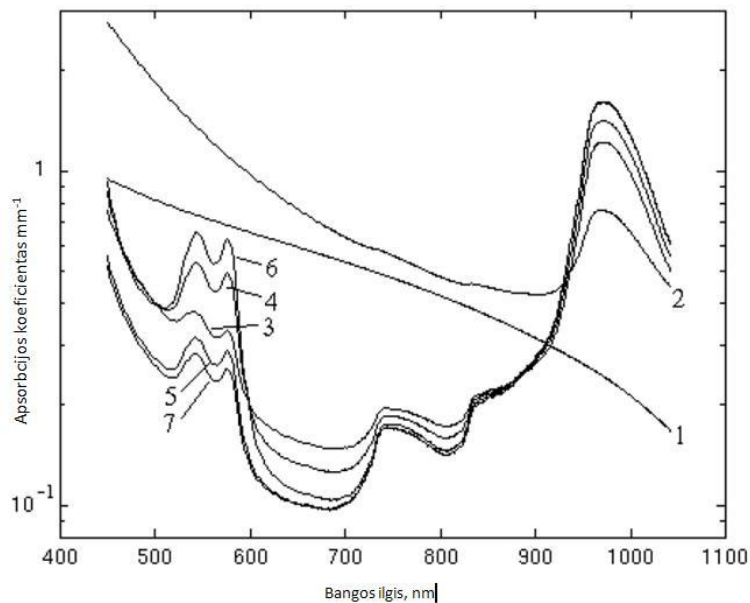
$$k_\lambda = \frac{1}{z} \ln \frac{I_{0\lambda}}{I_\lambda}; \quad (1.3)$$

$$\text{Kai } z = \frac{1}{k_\lambda}, \text{ tai } I_\lambda = \frac{I_{0\lambda}}{e};$$

čia: k_λ – sugerties koeficientas; I_0 – pradinis šviesos intensyvumas; I – pro medžiagos sluoksnį praėjusios šviesos intensyvumas; z – medžiagos storis.

Sugerties koeficientas – dydis atvirkščias sluoksnio storiui, kurį praėjęs šviesos intensyvumas sumažėja e kartų, toks atstumas dar vadinamas sugerties gyliu. Kadangi sugerties koeficientas priklauso nuo bangos ilgio, Lamberto – Bugerio dėsnis taikomas tik monochromatinei spinduliutei.

Pirmiausiai atkreipiame dėmesį į odos absorbuojamą šviesą bei jos prasiskverbimo gylių. Paveikslėlyje 1.13 parodyta odos sluoksnių šviesos absorbcijos priklausomybė nuo bangos ilgio.

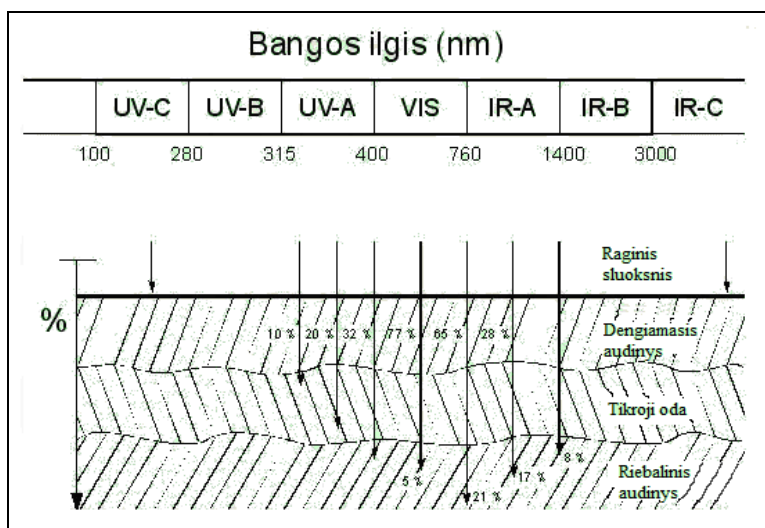


1.13 pav. Odos sluoksnių šviesos absorbcijos priklausomybė nuo bangos ilgio. Paveikslėlyje pavaizduoti odos sluoksniai: 1 – Raginis odos sluoksnis, 2 – Dengiamasis audinys, 3 – Papilerinis odos sluoksnis, 4 – Tikroji oda, 5 – Apatinis odos sluoksnis, 6 – Poodinis sluoksnis, 7 – Poodžio riebalinės liaukos

Sugerties koeficiento K_λ skaitinė vertė yra dydis, atvirkščias storiui $l = \frac{l}{K_\lambda}$ medžiagos sluoksnio, kurį perėjus šviesos intensyvumas sumažėja e kartų.

Raginis odos sluoksnis ir dengiamasis audinys yra paviršiniai odos sluoksniai ir geriausiai sugeria šviesą, o gilesnieji odos sluoksniai sugeria mažiausiai šviesos, todėl šviesa per juos skverbiasi giliausiai. Labai svarbu parinkti tinkamiausią bangos ilgį, kad per audinius sklindanti

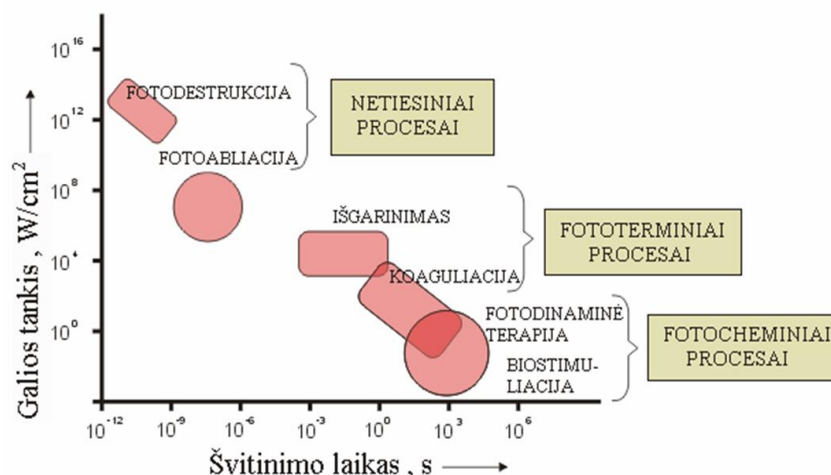
šviesa būtų kuo mažiau absorbuojama aplinkinių audinių. Paveikslėlyje matyti, jog mažiausiai absorbuojama šviesa ties 600-700 nm. Svarbu yra ne tik audinių sugertis, bet ir šviesos prasiskverbimo į audinius gylis: kuo šviesa skverbsis giliau į audinius, tuo gilesniuose sluoksniuose esantis sensibilizatorius gali būti sužadintas. Šviesos prasiskverbimas odos sluoksniuose pavaizduotas 1.14 paveiksle:



1.14 pav. Šviesos įsiskverbimo į audinius priklausomybė nuo bangos ilgio

Geriausiai yra sugeriami spinduliai esantys ruože nuo 400 nm iki 1400 nm, paviršiniai odos sluoksniai geriausiai sugeria raudonos šviesos spektrą, šių spindulių patekimas į paviršinius odos sluoksnius siekia net 77 %, o į gilesnius audinius geriausiai patenka infraraudonieji spinduliai kurių bangos ilgis yra apie 760 nm.

Terapijos efektyvumas priklauso ir nuo švitinimo laiko, ir nuo galios tankio (1,15 pav.), t. y. mažesnė dozė nesukels reikiamo gydomojo poveikio, o didesnė dozė gali sukelti sveikų ląstelių pažeidimus.



1.15 pav. Galios tankio priklausomybė nuo švitinimo laiko grafikas

1.7.2. Šviesos sklaida

Biologinis audinys – sudėtinga sistema, sudaryta iš daugybės biologinių molekulių, organoidų, ląstelių, kurie gali išsklaidyti šviesą. Dėl to fotonas prieš jį sugeriant daug kartų pakeis savo sklaidimo kryptį – bus išsklaidytas. Sklaida aprašoma sklaidos koeficientu, kurio atvirkščias dydis nusako laisvąjį fotono kelią iki išsklaidymo. Sklaidos atveju, elektromagnetinė banga indukuoja dipolinį momentą, kuris osciliuoja tokiu pat dažniu kaip ir banga. Tokio indukuoto dipolio virpesiai ir sukelia išsklaidytą bangą.

Minėtina yra ir elastingė sklaida: Kai dalelės matmenys mažesni už krintančios bangos matmenis ($>0.1 \lambda$), vyksta Relėjaus sklaida. Tai elastingės sklaidos rūšis, kurios intensyvumo priklausomybė nuo bangos ilgio. Elastingės sklaidos atveju – atsakomieji virpesiai yra tokio pat dažnio kaip ir juo sukėlusio banga.

1.7.3. Fluorescencija

Fluorescencijos terminas vartojamas nuo 1852 m., kai eksperimentiškai buvo pademonstruota, kad mineralas „fluospar“, žadinamas UV spektro srityje emituoja šviesą geltonoje spektro srityje, ir ši emisija tęsiasi tik tol kol nenutrūksta žadinimas.

Molekulė gavusi energijos kiekį relaksacijos būdu yra sužadinama į aukštesnius energijos lygmenis, molekulėje vyksta sugertis, įvyksta sužadinimas, dėl to, emisijos būdu, molekulės fluorescencuoja. Viena ir ta pati molekulė gali daugelį kartų atlikti fluorescencinį vyksmą. Tačiau prie didelių žadinančios spinduliuotės intensyvumų galima sukelti struktūrinius pokyčius bei molekulės praranda gebėjimą fluorescencuoti, tai vadinama fotoblyškumu. Fluorescencijos spektras dažniausiai nepriklauso nuo žadinančios spinduliuotės bangos ilgio. Fluorescencijos intensyvumo priklausomybė nuo bangos ilgio pateikta [B priede.

1.7.4. Šiluminės audinių savybės

Molekulė sugėrusi šviesos kvantą iš sužadintos būsenos į pagrindinę gali pereiti vidinės konversijos būdu – energija paverčiant šiluma tokiu būdu padidina apšviestos srities temperatūrą, dėl susidariusio temperatūrų gradiento tarp apšviestos ir neapšviestos sričių šiluma sklis išilgai temperatūros gradiento esant vienodam šviesos intensyvumui – veikiamos srities maksimali temperatūra bus ribojama medžiagos šiluminio laidumo.

Temperatūrą apspręš: šiluminis laidumas, šiluminė talpa, kraujotakos ir medžiagų apykaitos sąlygotas šilumos nutekėjimas. Šiluminis laidumas – šiluma tekės iš šiltesnės į šaltesnę

vieta, šilumos kiekis pratekęs per laiko vienetą tiesiogiai priklausys nuo temperatūrų skirtumų tarp dviejų taškų (gradiento) bei audinio storio. Šiluminė talpa - audinio gebėjimas sugerti ar priimti šilumą priklauso nuo savitosios šilumos, kuri parodo kokį šilumos kiekį sugers vienas kilogramas medžiagos temperatūrai pakilus vienu laipsniu. Vandens savitoji šiluma – 4.18, kraujo – 3.22, riebalų – apie 3 kJ.

1.8. Sensibilizatoriai

Sensibilizatoriai – junginiai, padidinantys kitų medžiagų jautrumą šviesai. Biologiniuose objektuose fotosensibilizatoriai ląstelėms ar jų sudedamosioms dalims suteikia jautrumą šviesai. Sensibilizatoriai sugertą šviesos fotonų energiją perduoda kitoms molekulėms, tokio proceso metu sužadintos į aukštesnes energetines būsenas molekulės sukelia fotochemines reakcijas, sukeliančias vėžinių ląstelių žūtį. Pažaidų vieta priklauso nuo to, kur susikaupęs sensibilizatorius, nes sužadintos molekulės gyvuoja labai trumpai ir negali toli nukeliauti. Taigi pirminis FNT aktas vyksta sensibilizatoriaus susikaupimo vietoje jo molekulei sugėrus šviesos kvantą. Šio vyksmo efektyvumą lemia sensibilizatorių spektrinės savybės.

Visus sensibilizatorius galima išskirstyti į tokius tipus (Rotomskis *et al.* 2002: 278):

- porfirinai (HpD, Fotofrinas, TPPS4, ALA/PpIX (Levulanas), ALA-esteriai (Metvix, Hetvix));
- chlorinai (Benzoporfirinas, chl. dariniai mTHPC (Foscanas));
- ftalocianinai (AlPc, Pc4);
- kiti (Hipericinas, Texafirinas).

Įvairių sensibilizatorių bangos ilgiai:

- protoporfirinas IX – 630 nm;
- chlorinai – 660 nm;
- purpurinai – 663 nm;
- ptalocianinai – 675 nm;
- benzoporfirino dariniai – 690 nm;
- texafirinai – 750 nm.

Išsamesnė informacija apie sensibilizatorius ir jų klasifikaciją pateikta C priede.

1.8.1 Navikų terapijoje naudojami sensibilizatoriai

Nuo sensibilizatoriaus fotofizikinių ir fotocheminių savybių priklauso FNT veiksmingumas. Sensibilizacinėmis savybėmis pasižyminčių junginių yra daug, tačiau ne visi jie tinka FNT. Kad būtų tinkamas naudoti FNT sensibilizatorius turi turėti tam tikras savybes.

„Idealaus“ sensibilizatoriaus savybės:

- optimaliai fotostabilus;
- netoksiškas tamsoje ir nesukelia pašalinio poveikio;
- gana greitai pasišalina iš organizmo;
- daug geriau kaupiasi navikiniame audinyje nei sveikame;
- silpnai kaupiasi odoje;
- kaupiasi arti gyvybiškai svarbių arba jautrių pažaidoms ląstelės vietų;
- yra vienalytės cheminės sudėties;
- gerai sugeria šviesą audinių skaidrumo ruože – raudonojoje spektro srityje (600-900 nm);
- turi didelį tripletinės būsenos užpildos kvantinį našumą;
- turi didelį singuletinio deguonies generavimo kvantinį našumą.

Realūs sensibilizatoriai visų reikiamų savybių neturi. Kartais vienos savybės gali kompensuoti kitas, pavyzdžiui, geras kaupimasis navikiniame audinyje kompensuoja mažesnį tripletinės būsenos užpildos kvantinį našumą ir atvirkščiai. Kadangi piktybinių susirgimų spektras labai platus, suprantama, kad vienas sensibilizatorius negali patenkinti visų poreikių. Kiekvienam atvejui gali būti tinkamesnis, turintis ryškesnių savybių, sensibilizatorius.

Netoksiškas tamsoje ir nesukelia pašalinio poveikio, viena iš pagrindinių pageidaujamų bet kurio vaisto savybių yra jo minimalus pašalinis poveikis visam organizmui išlaikant gydomąsias savybes.

Farmakokinetinės savybės, užtikrinančios geresnį sensibilizatorius kaupimąsi navikiniame audinyje nei sveikame ir gana greitas pasišalinimas iš organizmo. Palyginti su kitais navikinių susirgimų gydymo metodais, svarbiausias FNT privalumas yra selektyvumas, kurį užtikrina geresnis fotosensibilizatoriaus kaupimasis navikiniuose audiniuose. Kai sensibilizatoriaus koncentracijų skirtumas navikiniame ir sveikame audinyje yra pakankamas, švitinimo metu ardomi tik navikiniai audiniai, o aplinkiniai sveiki audiniai lieka nepažeisti. Organizme susikaupęs sensibilizatorius padidina jo jautrumą šviesai, todėl greitai jam pasišalinus organizmas bus apsaugotas nuo galimų šalutinių šviesos efektų.

FNT veiksmingumas priklauso nuo įvairių fiziologinių ir fizikinių bei cheminių parametrų. Sensibilizatoriai, kurie kaupiasi jautriausiose pažaidoms vietose ar arti gyvybiškai svarbių ląstelės taškų, efektyviausiai veiks navikines ląsteles. Vienalytė cheminė sudėtis – šis reikalavimas nėra tiesiogiai susijęs su FNT veiksmingumo didinimu ar optimizavimu, tačiau vienalytės sudėties medžiagos užtikrina sukeltų fotoefektų vienalytiškumą ir tikslią numatomų FNT vyksmų eigą.

Oda yra labiausiai šviesos veikiamą kūno dalis, tad pašalinis sensibilizatorių poveikis pirmiausia pasireiškia joje. Todėl viena iš būtinų sensibilizatoriaus savybių – kuo silpnesnis kaupimasis odoje.

Šviesos kvanto sugertis – tai tik pirmasis sensibilizacinio vyksmo žingsnis, pradedantis visą seką pirminių fotofizikinių procesų, kurių veiksmingumas priklauso ir nuo sensibilizatoriaus fotofizikinių bei fotocheminių savybių, ir nuo aplinkinės terpės savybių.

Didelis sužadinimo pernašos iš singuletinės į tripletinę būseną kvantinis našumas yra labai svarbus sensibilizatoriaus parametras, nuo kurio priklauso FNT proceso veiksmingumas. Sužadintoji singuletinė sensibilizatoriaus būsena gyvuoja trumpai, todėl FNT reikšmingų pirminių fotocheminių vyksmų tikimybė esant šios būsenos nedidelė. Tripletinė sensibilizatoriaus būsena gyvuoja daug ilgiau, tad ir pirminių fotocheminių vyksmų našumas daug didesnis.

Eksperimentiniai tyrimai rodo, kad sensibilizatoriaus didelis singuletinio deguonies generavimo kvantinis našumas yra vienas iš pagrindinių veiksnių sėkmingam FNT rezultatui pasiekti. Sensibilizuotų reakcijų metu susidaręs singuletinis deguonis yra bene svarbiausias tarpininkas, trikdamas ląstelės veiklą (Rotomskis *et al.* 2002: 278).

Ne mažiau svarbus veiksnys yra paties sensibilizatoriaus fotostabilumas. Sensibilizatoriui esant nestabiliam, švitinimo metu jis gali suirti greičiau negu įvyks navikinės ląstelės destruktija. Kita vertus, jo suirimas FNT metu mažina koncentraciją ir drauge sušvelnina neigiamą poveikį po švitinimo.

Šiuo metu žinomi pirmos, antros ir trečios kartos sensibilizatoriai. Pirmos kartos sensibilizatorių žinoma ir sukurta apie 1000 porfirinų, gamtinių ir sintetinių, ir jų skaičius nuolat didėja. Tačiau šios frakcijos beveik ne fluorescuoja, jų singuletinio deguonies generavimo kvantiniai našumai maži, todėl kol kas vienintelis klinikiniam gydymui naudojamas sensibilizatorius fotofrinas. Šie sensibilizatoriai ilgai (iki 2 mėn.) išbūna susikaupę odoje, dėl to pacientai turi vengti šviesos.

Naujų, neturinčių minėtų trūkumų, junginių poreikis stimulavo antrosios kartos sensibilizatorių paieškas. Antros kartos sensibilizatoriai sugeria 650-850 nm bangų ilgio šviesą. Siekiant išvengti pirmosios kartos sensibilizatoriams būdingų trūkumų, antrosios kartos sensibilizatoriai pirmiausia yra homogeninės, žinomos struktūros medžiagos.

Klinikiniu požiūriu, palyginti su kitais, daugiausia privalumų turi porfirinines kilmes junginiai. Jų mažas sisteminis toksiškumas, metabolizmo organizmuose metu neišsiskiria kenksmingų produktų. Porfirinai turi sugerties juostą ilgabangėje matomosios spektro srities pusėje (>600 nm) ir todėl gali būti sužadinti raudona šviesa, kuri giliau prasiskverbia į audinius, nes ją silpniau sugeria endogeniniai chromoforai (Rotomskis *et al.* 2002: 278).

Trečiosios kartos sensibilizatoriai – tai antrosios kartos sensibilizatorių dariniai, gaunami sujungiant juos su biomolekulėmis, padedančiomis sensibilizatoriui selektyviai pasiekti taikinius navikiniame audinyje.

1.9. Fotodinaminės terapijos parametrai

Manoma, kad FNT efektyvumas susijęs su singletinio deguonies gamyba, kuria inicijuoja sensibilizatoriaus ir deguonies molekulių sąveika. Tokiu būdu, ardomas poveikis yra proporcingas singletinio deguonies formavimosi greičiui, kuris, savo ruožtu, priklauso nuo šviesos intensyvumo, sensibilizatoriaus koncentracijos ir deguonies kiekio biologiniame audinyje. FNT terapijoje dažniausiai naudojami lazeriai kurių veikimo diapazonas yra nuo 600 iki 800 nm. Tokių lazerių galios tankio diapazonas 50-400 mW/cm², o audiniais sugertas šviesos energijos kiekis svyruoja nuo 50 iki 300 J/cm² (Stratonikov, A.A., 2007: 26).

Didelę reikšmę FNT turi dozimetrija. Klinikose kur taikoma fotodinaminė terapija daugiausiai dėmesio atkreipama į tokius tris pagrindinius komponentus: sensibilizatoriaus dozė (kuri matuojama miligramais vienam kūno svorio kilogramui), laiko tarpas nuo sensibilizatoriaus suleidimo iki švitinimo pradžios ir šviesos dozė.

Švitinimo trukmė, taikant fotodinaminę terapiją, apskaičiuojama remiantis šviesos energijos doze J/cm². Šviesos energijos dozė – tai šviesos energijos kiekis į ploto vienetą.

$$D = \frac{W \cdot t}{S}; \quad (1.4)$$

čia: W – spinduliuotės galia, W; S – švitinimo plotas, cm²; t – švitinimo laikas, s;

Žinant spinduliuotės, kurią generuoja šviesos šaltinis, galią, naviko plotą ir reikalingą šviesos energijos dozę, iš formules galima išsireikšti švitinimo laiką.

Kai planuojama atlikti limfmazgių fotodinaminę terapiją, reikalingas sensibilizatoriaus kiekis (pvz. fotoditazino) apskaičiuojamas, individualiai kiekvienam pacientui, pagal tokią formulę. (Melnikov, M.A., 2010:23)

$$P = (0,06 \cdot m) \cdot 0,25; \quad (1.5)$$

čia: P – sensibilizatoriaus kiekis, ml; 0,06 – sensibilizatoriaus kiekis ml vienam kilogramui kūno svorio; m – paciento kūno masė, kg; 0,25 – specifinis koeficientas priklausantis nuo paciento, sergančio II – III laipsnio limfostazė, galūnių svorio.

1.10. Lazeriai fotodinaminėje terapijoje

Tik atsiradus pirmiesiems lazeriams, jie iškart susilaukė didelio medikų dėmesio. Šis susidomėjimas susietas su unikaliomis lazerio spinduliuotės savybėmis: dideliu intensyvumu, maža skėstimi ir didele vidutine galia.

Lazerių panaudojimas medicininiams tikslams turi eilę privalumų, kuriuos lemia lazerio spinduliuotės poveikio biologiniams audiniams specifika. Šviesos monochromatiškumas, koherentiškumas ir kryptingumas, taip pat didelės šviesos energijos mažuose erdvės ir laiko intervaluose koncentracijos galimybė leidžia selektyviai paveikti bioaudinius ir parinkti šio poveikio dozę nuo silpno sužadinimo iki medžiagos išgarinimo ir praskrodimo.

Išskiriami du bioaudinių švitinimo metodai:

- Distancinis – šviesos šaltinis yra nutolęs tam tikru atstumu nuo naviko paviršiaus.
- Intersticinis – invazinis švitinimo būdas, kai šviesolaidžio galas įkišamas į naviko kūną.

Taikant distancinį švitinimą, šviesos spindulys prasiskverbia į biologinius audinius, kai bangos ilgis nuo 630 iki 700 nm, prasiskverbimo gylis atitinkamai nuo 0,5 iki 1,5 cm. Švitinant didelių matmenų navikus, arba tuo atveju, kai naviko kūnas išsidėstęs gyliai po oda, fotodinaminėje terapijoje taikomas intersticiniai švitinimo metodai (Ulupov, M. J. 2011).

Naudojant lazerinį spindulį lengviau užtikrinti tolygų navikinio darinio švitinimą, be to, galima lengviau pasiekti reikiamo intensyvumo šviesos srautą ties pasirinktų bangos ilgių. Vienas iš pagrindinių lazerio privalumų – tai nekontaktiškumas duodantis absoliutų sterilumą. Reikiamą poveikį biologiniam objektui leidžia pasiekti platus spinduliuotės intensyvumų diapazonas. Pažymėtina, kad lazerio spindulio šviesa šviesolaidžiu nesunku nukreipti į navikinius darinius žmogaus vidaus organuose.

Giliausiai į audinį prasiskverbia kieto kūno Nd:YAG lazerio spindulys, kuris gali inicijuoti FNT giliausiuose navikinio audinio sluoksniuose. Argono jonų lazerio spindulys efektyviai sklaidomas ir sugeriamas paviršiniame audinio tūryje, tad gali būti naudojamas tik paviršinių navikinių darinių suardymui. (*Nejonizuojančios... 2008*)

Argono lazeris ir „Argon-pumped Dye Laseris“ – tai dažniausiai FNT naudojami lazeriai, bangos ilgį galima pasirinkti priklausomai nuo užsibrėžtų tikslų. Lazeris generuoja spinduliuotę,

kurios bangos ilgis gali būti nuo 488 nm iki 512 nm (šviesos intensyvumas $0,5-1 \text{ W/cm}^2$), arba nuo 500 nm iki 750 nm (šviesos intensyvumas $10-200 \text{ mW/cm}^2$). Skirtumas tik tai toks, kad lazeriai kurių bangos ilgis 488-512 nm generuoja tik monochromatinę šviesą. Impulso trukmė – CW t. y. nuolatinė. Tokio lazerio šviesos spindulis yra labai siauras, tai nėra labai patogiu, kadangi tenka visą laiką jį stebėti ir reikalui esant reguliuoti, pažymėtina ir tai, kad argono lazeriai reikalauja aukšto lygio techninės priežiūros. Tokio tipo lazeriai plačiai naudojami FNT metu naudojant endoskopą, dėl siauro šviesos spindulio ($<1 \mu\text{m}$).

Metalo garų lazeriai – plačiai FNT naudojami lazeriai, nuo argono lazerių jie skiriasi tuo, kad jie yra impulsiniai, impulso trukmė nuo 10 iki 50 ns, o impulso dažnis 1 kHz. Toks didelis pasikartojimų greitis, leidžia pavadinti tokio tipo lazerius pusiau nuolatiniais. Metalo garų lazeriai, (priklausomai nuo metalo) gali generuoti UV ir matomą spinduliuotę, todėl yra plačiai naudojami klinikiškai tikslams. Šviesos intensyvumas iki 10 W/cm^2 , o šviesos spindulio plotas gali būti net iki 3 cm^2 , todėl tokius lazerius labai patogiu naudoti atliekant FNT dideliame plote.

Optiniai parametriniai oscilatoriniai (OPO) lazeriai – naudojami švitinimui iki kelių šimtu mW/cm^2 , OPO yra kieto kūno impulsiniai lazeriai. Taikant tokius lazerius galima sukurti, plataus spektro, monochrominį spinduliavimą, nuo ultravioletinio iki infraraudonojo. Kieto kūno lazeriai taikomi odos, burnos, šlapimo pūslės, stemplės, plaučių FNT. Šių lazerių pranašumas, lyginant su argono ir metalo garų lazeriais, tai galimybė ateityje naudoti infraraudonąją monochrominę šviesą FNT (Branclean *et al.* 2002: 173–186).

1.11. Apibendrinimas ir darbo užduočių formulavimas

1. Atlikta fotodinaminių procesų mokslinių darbų analizė. Pateikta odos navikų klasifikacija, jų metastazavimo keliai į sritinius limfmazgius ir vidinius organus, taip pat aprašytos odos vėžio gydymo galimybės ir būdai taikant fotodinaminę terapiją. Nuodugnai išnagrinėta limfinės sistemos struktūra, limfmazgių funkcijos, jų dydžių diapazonas ir kiekis veido, ir kaklo srityse. Aprašytas galimas fotodinaminės terapijos taikymas kartu su chirurginiu gydymo būdu.
2. Fotodinaminė terapija yra dvikomponentis gydymo metodas. Vienas iš komponentų yra fotosensibilizatorius – medžiaga, sąveikaujanti su tam tikro bangos ilgio šviesa ir pasižyminti savybe kauptis patologiniuose audiniuose. Kitas terapijos komponentas yra mažo intensyvumo šviesos srautas, kurio bangos ilgis atitinka fotosensibilizatoriaus absorbcijos maksimumą. Tokios šviesos šaltiniu gali būti universalūs arba specializuoti lazeriai.
3. Fotodinaminės terapijos metu veikiami tik pažeisti audiniai, o gyvų audinių struktūros lieka nepažeistos. Dėka to, po terapijos ir patologinių audinių suardymo, sveikų audinių ląstelės greitai užpildo pažeistas vietas.

4. Sensibilizatoriaus, turinčio visas reikiamas savybes, nėra. Veiksmingiausi yra tie, kurių įvairių parametų visuma optimaliai tenkina fotodinaminės terapijos reikalavimus. Antros kartos sensibilizatoriai turi tinkamesnių savybių negu pirmos kartos sensibilizatoriai. Trečios kartos sensibilizatoriai dar tik pradedami tirti.
5. Naudojant lazerinį spindulį lengviau užtikrinti tolygų navikinio darinio švitinimą, be to, galima lengviau pasiekti reikiamo intensyvumo šviesos srautą ties pasirinktų bangos ilgių. Vienas iš pagrindinių lazerio privalumų – tai nekontaktiškumas duodantis absoliutų sterilumą. Išskiriami du švitinimo metodai: distancinis (tam tikru atstumu) ir intersticinis (invazinis).
6. Apibendrinant galima teigti, kad fotodinaminė navikų terapija ir jos efektyvumą įtakojantys veiksniai yra iki šiol aktuali problema, kurios sprendimui taikomi įvairūs metodai, sukuriama matematiniai ir analitiniai modeliai. Daug vilčių siejama su vienu iš naujausių gydymo metodų – tai limfmazgių ir limfagyslių fotodinaminė terapija. Mokslininkai tikisi, kad taikant fotodinaminę terapiją ateityje bus galima išgydyti labai daug vėžiu sergančių pacientų, kai jų limfmazgiai ir limfagyslės pažeisti vėžinėmis ląstelėmis.
7. Siekiant išnagrinėti ir įvertinti spinduliuotės sklaidimą biologiniuose audiniuose, remiantis esama mokslinė literatūra ir įvertinus pagrindinius parametrus, reikia sudaryti analitinį biologinių audinių modelį ir taikant jį ištirti paviršinių limfmazgių fotodinaminės terapijos galimybes. Išanalizuoti audinių optinių savybių ir lazerio spinduliuotės parametų įtaką fotodinaminės terapijos efektyvumui.

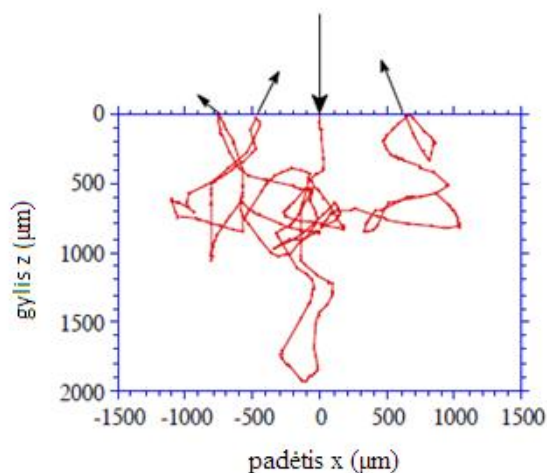
2. LAZERINĖS SPINDULIUOTĖS IR ŽMOGAUS BIOLOGINIŲ AUDINIŲ SĄVEIKOS SKAITMENINIO MODELIO SUDARYMAS

2.1. Matematinio modeliavimo tikslas ir jo panaudojimo galimybės praktinėje terapijoje

Pastaraisiais metais medicinoje plačiai naudojami plataus spektro lazeriai. Gauta daug įrodymų apie žemo intensyvumo lazerio spinduliuotės naudojimą įvairioms ligoms gydyti.

Lazerio spinduliuotės sąveikos su biologiniais audiniais pobūdis nustatomas pagal krentančio šviesos srauto galios tankį, optines ir termofizikines biologinio audinio savybes. Pažymėtina, kad lazerio terapijoje plačiai naudojamų puslaidininkinių lazerių spinduliuotė patenka į „terapinio“ lango sritį ($\lambda = 0,5 - 1,5 \mu\text{m}$), kur dinaminės sklaidos procesai vyrauja virš absorbcijos procesų (Puškariova 2008: 103). Patikimą informaciją apie lazerio spinduliuotės prasiskverbimo gylį į medžiagą, terminio poveikio zoną, taip pat apie absorbuojamą dozę labai sunku gauti dėl eksperimentinių tyrimų sudarymo sudėtingumo ir teorinių skaičiavimų dviprasmiškumo.

Lazerinės spinduliuotės sąveika su skirtingais bioaudiniais nagrinėjama taikant Monte Karlo metodą (2.1 pav.), kuris leidžia adekvačiai prognozuoti lazerinės spinduliuotės intensyvumo pasiskirstymą biologiniame audinyje, atsižvelgiant į audinio daugiasluoksniškumą ir šviesos srauto parametrus.

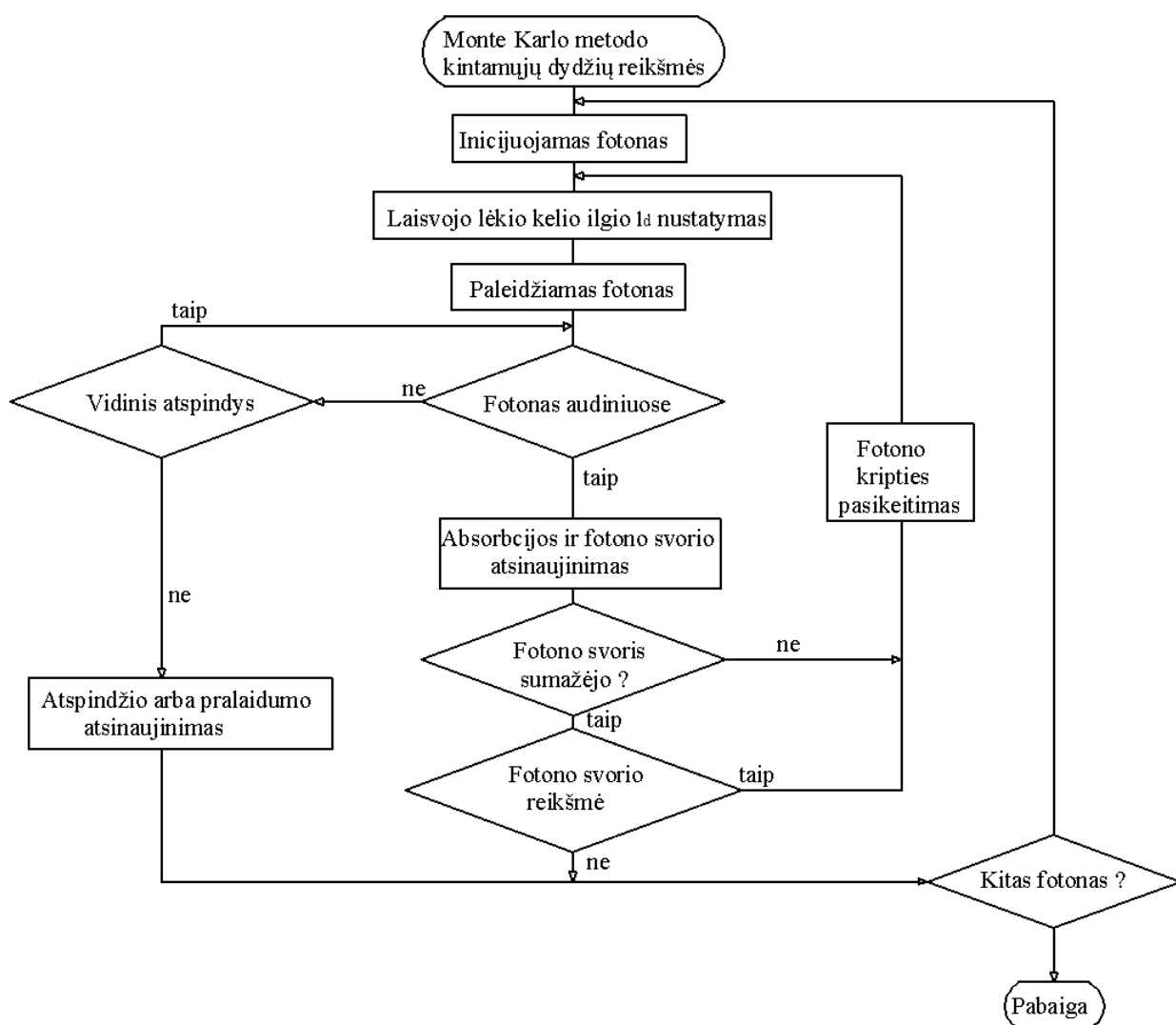


2.1 pav. Fotonų judėjimas vienalytėje terpėje

Monte Karlo modeliavimo esmė yra ta, kad kiekvienas fotonas yra „sekamas“ nuo jo atsiradimo (t. y. inicijavimo arba įėjimo į audinį) iki išnykimo. Šio proceso metu kiekvienas fotonas patiria daug sklaidos įvykių. Laisvo lėkio kelio ilgių intervalai tarp sklaidos momentų yra atsitiktiniai, jie apskaičiuojami, naudojant atsitiktinių skaičių generatorių. Konkretus sklaidos tipas

bei fotono judėjimo kryptis po sklaidos taip pat pasirenkami atsitiktinai. Todėl fotonų judėjimo trajektorijos yra chaotiškos (Poškus 2011).

Tiriamąjį darbo tikslams pasiekti buvo sudaryta Monte Karlo metodo programa, ji pateikta schemoje (2.2 pav.). Paleistas fotonas nueina nustatytą atstumą ir sąveikos vietoje gali įvykti jo išsisklaidymas, absorbcija, skverbimas į audinius ir vidinis atspindys, kurio metu fotonas išeina iš audinio. Fotonas pakartotinai paleidžiamas iki tol, kol jis yra absorbuojamas į audinius arba įvyksta jo vidinis atspindys. Tokie fotono parametrų reikšmių pasikeitimai ir jo padėtis terpėje yra įrašomi. Procesas kartojamas iki tol, kol bus absorbuotas norimas fotonų skaičius. Absorbcijos, sklaidos ir vidinio atspindžio reikšmės priklauso nuo audinių optinių savybių, o sugertų fotonų skaičius gali artėti prie begalybės.



2.2 pav. Monte Karlo modeliavimo programos struktūrinė schema

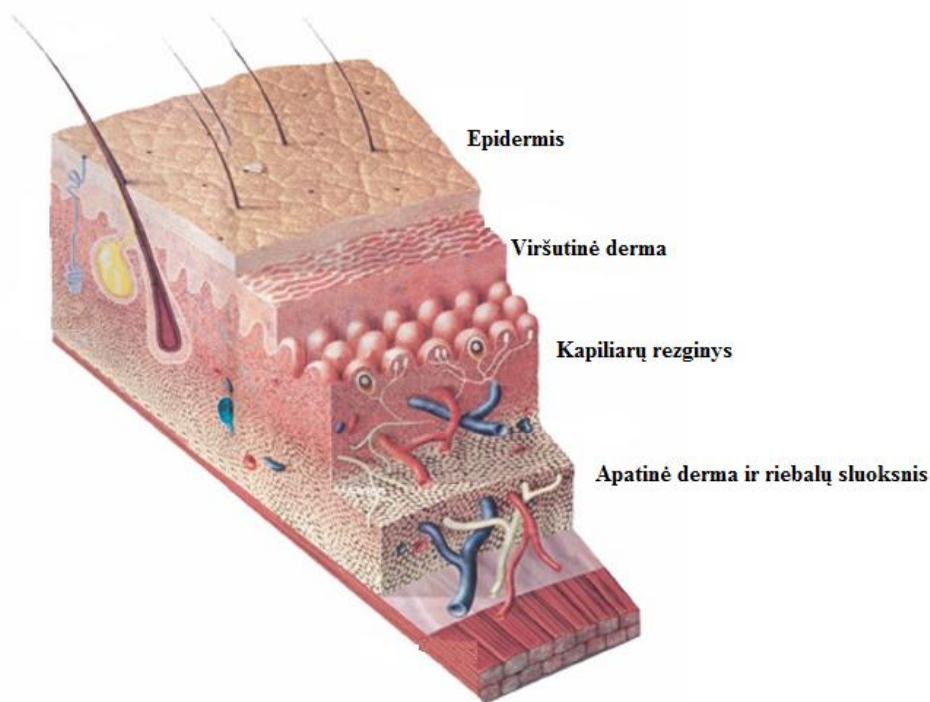
2.2 pav. pavaizduota Monte Karlo metodo struktūrinė schema, kurioje parodytos kintamųjų dydžių reikšmės. Pirmiausia reikia inicijuoti fotoną ir nustatyti atstumą iki fotono ir biologinių audinių sąveikos vietos, vėliau yra paleidžiamas fotonas. Tikrinama vidinio atspindžio tikimybė, jeigu ji įvyksta, tai fotono pozicija atitinkamai koreguojama, o programa tęsiama toliau, priešingu atveju, fotonas išnyksta ir įvykis yra įrašomas. Toliau pro audinius praeinantys fotonai bus palaipsniui absorbuojami gilesniuose sluoksniuose, o jų svorių pokyčiai bus taip pat registruojami. Kai fotono svorio reikšmė priartėja prie mažiausios vertės, likusi fotono dalis išsisklaido nauja kryptimi ir procesas kartojamas. Jeigu fotono svoris pasiekia mažiausią reikšmę, jis skverbiasi į gilesnius audinių sluoksnius, arba, priešingu atveju, išnyksta ir prasideda naujo fotono ciklas.

Jeigu modeliuojamas šviesos srautas yra kolimuotas ir statmenai krinta į audinio paviršių, tokiu atveju fotono pradinė kryptis bus nukreipta statmenai į audinius. Modeliuojant difuzinį spindulį, fotono kryptis pasirenkama atsitiktiniu būdu iš įvairių galimų variantų. Dažniausiai, visų fotonų koordinatės yra identiškos.

Dažniausiai Monte Karlo metodas nagrinėja daugybę fotonų su nekintamais laisvojo lėkio kelio ilgiais l_d . Registruojamas laisvojo lėkio kelio ilgis turi būti mažesnis už fotono optinį kelią audiniuose. Nuosekliai modeliuojant lazerio spinduliuotės sąveiką su audiniais, kaip bazinis dimensijos vienetas priimamas cm, pvz., audinio sluoksnių storiai išreiškiami cm, o absorbcijos ir sugerties koeficientai cm^{-1} .

2.2. Metodo formulavimas. Pagrindinės sąvokos ir lygtys

Oda – tai daugiasluoksnis audinys, kurio sudėtyje yra įvairių intarpų, pvz., kraujo gyslelės. Audinio sudėtingumas apsunkina vykstančių odoje procesų įvertinimą, švitinant audinius lazerio spinduliais. Modeliuojant biologinį audinį, oda dažniausiai aprašoma kaip kelių plokščių sluoksnių visuma, su skirtingomis šiluminėmis ir optinėmis savybėmis (Puškariova 2008: 103).

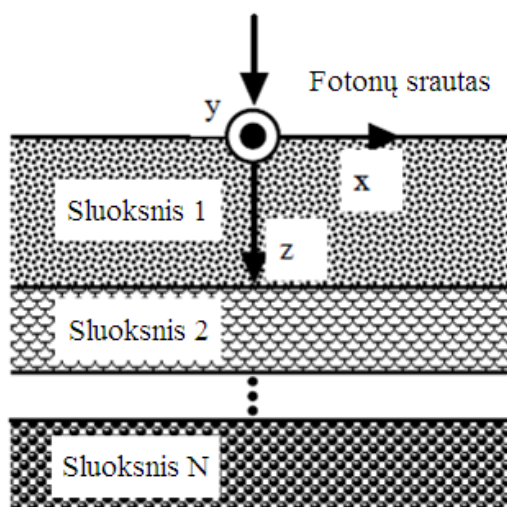


2.3 pav. Odos sandara

Odos storis priklausomai nuo tiriamos kūno vietos gali keistis nuo 1 iki 4 mm. Odą sudaro keli sluoksniai, pagrindinis iš jų yra epidermis, jo viršutinis (išorinis) sluoksnis, kuris kiekvieną dieną natūraliai atsinaujina, vadinamas raginiu. Epidermio storis gali būti įvairus, nuo 0,02–0,05 mm veido ir kaklo srityje, storiasias yra pėdų ir delnų epidermis, iki 0,5–2,4 mm. Derma sudaro tvirtas jungiamasis audinys su kraujo kapiliarais, jos storis kinta nuo 0,5 iki 5 mm, pvz., dilbio srityje jos storis neviršija 1 mm (moterų) ir 1,5 mm (vyrų), o tam tikrose vietose (pvz., nugaroje) gali siekti net 2,5 mm (Puškariova 2008: 103). Poodžio storis kinta su amžiumi, taip pat jis priklauso nuo lyties, maitinimosi įpročių ir gyvenimo sąlygų.

Atsižvelgiant į biologinio audinio sluoksnius ir egzistuojančią ribinių sąlygų simetriją, modeliui sukurti galima parinkti cilindrinę koordinatinių sistemą (r, z) . Šiuo atveju švitinamo biologinio audinio simetrijos ašys sutampa su lazerio spindulio optine ašimi. Šviesos srauto intensyvumo pasiskirstymą lemia lazerio spinduliuotės absorbcija, tiek radialine, tiek išilgine koordinatėmis.

Modeliuojant biomedžiaga įsivaizduojama kaip daugiasluoksnė terpė (2.4 pav.).



2.4 pav. Daugiasluoksnio biologinio audinio schema

Atliekant skaičiavimus buvo priimtos tokios prielaidos:

- lazerio spinduliai krinta statmenai į audinio paviršių;
- modelis sudarytas iš keturių vienalyčių, lygiagrečių sluoksnių;
- kiekvienam sluoksniui optinės savybės buvo priimtos nepakitusios;
- energijos pernešimo procesai nepriklauso nuo laiko;
- tarp biologinio audinio gretimų elementų yra nuolatinis kontaktas;
- termofizikinių parametrų priklausomybės nuo temperatūros arba kraujo koncentracijos audiniuose neįvertinamos;
- priimta, kad odos ir kraujo termofizikinės savybės yra vienodos;
- šviesos srautas nagrinėjamas kaip monochromatinis idealiai kolimuotas spindulys, $r = 0$;
- pradinis fotono svoris $W = 1$ J.

Kiekvienas sluoksnis charakterizuojamas sugerties koeficientu μ_a , sklaidos (išsklaidymo) koeficientu μ_s , lūžio rodikliu n ir efektyviu sugerties koeficientu μ_d .

$$\mu_d = \sqrt{3\mu_a(\mu_a + (1-g)\mu_s)}; \quad (2.1)$$

čia: μ_d – efektyvus sugerties koeficientas, cm^{-1} ; g – anizotropijos parametras; μ_s – sklaidos (išsklaidymo) koeficientas, cm^{-1} ; μ_a – sugerties koeficientas, cm^{-1} .

Skaičiavimams reikalingų optinių parametų reikšmės paimtos iš literatūros šaltinio (Seteikin *et al.* 2002: 100–105) ir pateiktos 2.1 lentelėje.

2.1 lentelė. Optinių parametų reikšmės

Audinių optiniai parametrai ($\lambda = 633 \text{ nm}$)					
Audinys	$\mu_a, \text{ cm}^{-1}$	$\mu_s, \text{ cm}^{-1}$	g	n	$d, \text{ cm}$
Epidermis	4,3	107	0,79	1,50	0,1
Viršutinė derma	2,7	187	0,82	1,40	0,1
Kapiliarų rezginys	3,3	192	0,98	1,35	0,2
Apatinė derma ir riebalų sluoksnis	3,4	194	0,82	1,40	0,6

Anizotropijos parametro g vertę galima apskaičiuoti žinant fazinės išsklaidymo funkcijos Henie – Greenstein modelį (Seteikin 2002; Tučn 1997):

$$p(\cos \Theta) = \frac{1}{4\pi} \frac{1 - g^2}{(1 + g^2 - 2 \cos \Theta)^{\frac{3}{2}}}; \quad (2.2)$$

$$g = \langle \cos \Theta \rangle = 2\pi \int_0^\pi p(\cos \Theta) \cos \Theta \sin \Theta d\Theta; \quad (2.3)$$

Atliekant skaičiavimus buvo daroma prielaida, kad lazerio spinduliai „kolimuoti“ ir krinta statmenai į audinio paviršių. Nagrinėjami Gauso ir stačiakampio profilio (išėjime formuojamas spindulio modelis) spinduliai su skirtingais pradiniais srauto spinduliais. Šviesos išsklaidymo intensyvumas naudojant Gauso profilį aprašomas tokia funkcija:

$$I(r, t) = I_o \exp \left\{ -2 \left(\frac{r}{R_0} \right)^2 \right\} \Theta(t); \quad (2.4)$$

spinduliams su stačiakampiu profiliu:

$$I(r, t) = \begin{cases} 0, & r > R_0, \\ I_0 \cdot \Theta(t), & r < R_0, \end{cases} \quad (2.5)$$

čia: pradinis šviesos intensyvumas $I_0 = 2P/\pi R_0^2$; P – galia; R_0 – pradinis spindulio spindulis;

r – nagrinėjamo ploto spindulys; t – bendras bioaudinio storis; $\Theta(t)$ – Hevisaido funkcija:

$\Theta(t) = 1$ prie $t > 0$, $\Theta(t) = 0$ prie $t < 0$.

Kiekvienam sluoksniui optinės savybės buvo priimtos nepakitusios, t. y. uždavinys turėjo simetriją atsižvelgiant į poslinkį plokštumoje, kurį lygiagrečiai sluoksnių ribai. Statistinis metodas pagrįstas lazerio spindulio priartėjimų prie didelių fotonų skaičių $N > 10^5$ turinčio srauto. Statistinis fotonų judėjimo modeliavimas bus atliekamas taip: dominanti zona (r, z)

$(0 \leq z \leq t, t = \sum_{i=1}^N t_i)$ – bendras bioaudinio storis, N – sluoksnių skaičius, $0 \leq r \leq r_{\max}$, $r_{\max} > 10R_0$,

spinduliuotės, krentančios už cilindro $r_{\max}$ spindulio ribų, dalis yra nereikšmingai maža) suskaidyta į elementarias dalis (i, j) .

Kiekvienam fotonui atsitiktinai parenkamos įėjimo į bioaudinį koordinatės (R, Θ) ir apskaičiuojamas laisvojo lėkio kelio ilgis l_d (2.5 pav.), kuris parodo kokį atstumą praeina fotonas iki tol, kol jis bus pilnai absorbuotas arba išsklaidytas.

$$R = RND(R_0); \quad (2.6)$$

$$\Theta = RND(2\pi); \quad (2.7)$$

čia: RND – atsitiktinis kintamasis dydis, tolygiai pasiskirstęs nuo 0 iki 1 (2.4 pav.); R_0 – pradinis spindulio spindulis.

Laisvojo lėkio kelio ilgis l_d apskaičiuojamas pagal formulę:

$$l_d = -\frac{\ln(1-RND)}{\mu_d}; \quad (2.8)$$

čia: RND – atsitiktinis kintamasis dydis, tolygiai pasiskirstęs nuo 0 iki 1 (2.4 pav.); μ_d – efektyvus sugerties koeficientas.

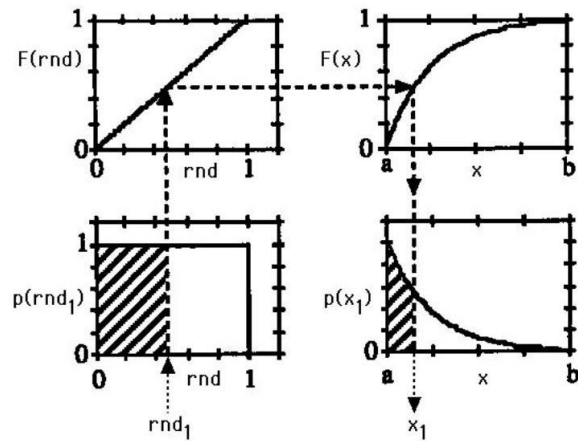
Tikimybės tankio funkcija reikalinga siekiant apskaičiuoti laisvojo lėkio kelio ilgį ir fotono įėjimo koordinatės (R, Θ) . Tikimybės tankio funkcija apibūdina tolydųjį atsitiktinį dydį. Šios funkcijos grafiko (2.4 pav.), abscisių ašies ir per tašką x išvestos tiesės, lygiagrečios su ašimi y , apribotas plotas lygus tikimybei.

$$\int_a^{x_1} p(x)dx = F(x_1) = F(rnd_1) =$$

$$= \int_0^{rnd_1} p(rnd)d(rnd) = rnd_1;$$

$$\int_a^{x_1} p(x)dx = rnd_1;$$

$$x_1 = funkcija(rnd_1);$$



2.5 pav. Monte Karlo tikimybės tankio funkcijos nustatymas. Pasirinktas rnd_1 per $F(x_1) = rnd_1$ susietas su x_1 funkcija

Penki kintamieji dydžiai vienareikšmiškai aprašomo šviesos fotoną: trys erdvinės koordinatės ir du kritimo kampai. Todėl norint aprašyti fotono padėtį erdvėje, tikslinga taikyti Dekarto koordinatinių sistemą. Fotono padėtis aprašoma koordinatėmis (x, y, z) , judėjimo krypties pasikeitimas aprašomas (μ_x, μ_y, μ_z) koordinatėmis ir laisvojo lėkio kelio ilgiu l_d . Naujos fotono koordinatės (μ', μ', μ') apskaičiuojamos pagal tokias formules:

$$x' = x + \mu_x \cdot l_d;$$

$$y' = y + \mu_y \cdot l_d;$$

$$z' = z + \mu_z \cdot l_d;$$
(2.9)

Inicializacijos metu, fotonui, įėjimo į biomedžiagą taške, priskiriamas pradinis svoris, $W = 1$. Fotono judėjimo kryptis nustatoma pagal kampus Θ , R (Θ skaičiuojasi nuo teigiamos krypties x ašies xy plokštumoje, R – nuo teigiamos krypties z ašyje).

Kai fotonų srautas pasiekia audinių paviršių, pasireiškia albedo (atspindys) tai – santykinis dydis, rodantis atspindėtos spinduliuotės dalį, t. y. kiek spinduliuotės atspindi paviršius arba kūnas, pvz. jeigu albedo skaitinė vertė lygi 0,4, tai reiškia kad paviršius atspindi 40 % spinduliuotės.

Albedo apskaičiuojamas pagal formulę:

$$a = \frac{\mu_s}{\mu_s + \mu_a}; \quad (2.10)$$

čia: μ_s – sklaidos (išsklaidymo) koeficientas, cm^{-1} ; μ_a – sugerties koeficientas, cm^{-1} .

Kadangi dėl albedo efekto dalis spinduliuotės buvo atspindėta nuo audinio paviršiaus, tai ir toliau besiskverbiantčio fotono svoris sumažėja.

$$W_0 = W \cdot a; \quad (2.11)$$

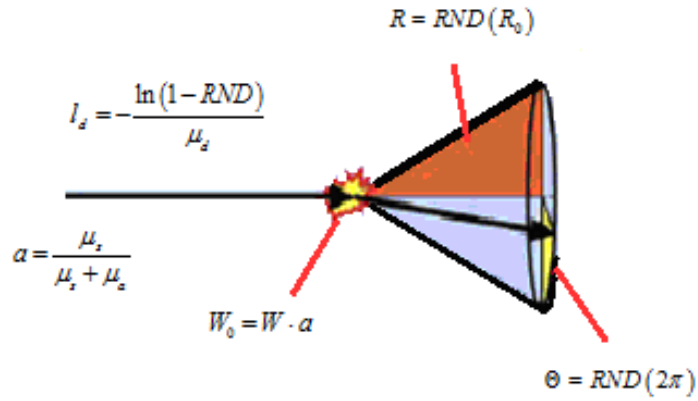
čia: $W = 1$ J – pradinis fotono svoris; a – nuo audinių paviršiaus atspindėtos spinduliuotės dalis.

Taške I_d vyksta elementari absorbcija (2.5 pav.), t. y. tam tikra fotono energijos dalis, tame taške sugerama ir sumuojama su energija, kuri jau yra sukaupta elementariame tūryje, kuriam yra priskirtas taškas.

$$W_d = (\mu_a / \mu_s) \cdot W_0; \quad (2.12)$$

čia: μ_s – sklaidos (išsklaidymo) koeficientas, cm^{-1} ; μ_a – sugerties koeficientas, cm^{-1} ;
 W_0 – absorbuojamo fotono svoris, J.

Šiame taške vyksta išsisklaidymas, t. y. fotonui priskiriamą naują judėjimo kryptis. Jo svoris atitinkamai sumažėja, išsisklaidymo taške atsitiktinai, bet atsižvelgiant į audinio optines savybes, pasirenkamas naujas laisvos ridos ilgis iki sekančio sugerties taško.



2.6 pav. Lazerinės spinduliuotės ir audinių sąveika

Po išsisklaidymo daug fotonų, $N_{\text{fotonų}}$, dažniausiai jų skaičius yra nuo 10^4 iki 10^7 , užpildo $A(ir, iz)$ matricą. Kiekvienas matricos elementas nagrinėjamas kaip tūrio vienetas, kuris absorbuoja ir sulaiko dalį fotono energijos.

Energijos pasiskirstymas elemente (absorbuotos energijos dozė) $[J/cm^3]$, apskaičiuojamas pagal 2.13 formulę, o spinduliuotės galios tankis $[J/cm^2]$, pagal 2.14 formulę.

$$A(ir, iz) = \frac{A(ir, iz)}{N_{\text{fotonų}} \cdot V(ir, iz)}; \quad (2.13)$$

$$F(ir, iz) = \frac{A(ir, iz)}{\mu_a(ir, iz) \cdot N_{\text{fotonų}} \cdot V(ir, iz)}; \quad (2.14)$$

Čia: $N_{\text{fotonų}}$ – fotonų skaičius; $A(ir, iz) = (1-a)W$, W – fotono svoris, a – albedo (atspindys); $V(ir, iz) = 2\pi r dr dz$, $V(ir, iz)$ išraiška priklauso nuo nagrinėjamo ploto geometrijos; μ_a – sugerties koeficientas, cm^{-1} .

3. MODELIAVIMO REZULTATŲ ANALIZĖ

Lazerinei spinduliuotei sąveikaujant su biologiniais audiniais pasireiškia daugybė procesų. Dažniausiai pasireiškia trys pagrindiniai efektai, galintys turėti įtakos normaliajam spinduliuotės sklaidimui audiniuose:

- atspindys ir refrakcija;
- absorbcija;
- sklaida.

Absorbuotos, išsklaidytos ir atspindėtos šviesos kiekis priklauso nuo audinių tipo ir į audinio paviršių krintančios spinduliuotės bangos ilgio. Bangos ilgis yra vienas iš svarbiausių parametrų fotodinaminėje navikų terapijoje, nuo jo priklauso audinių optinės savybės, t. y. absorbcijos ir sklaidos koeficientai, lūžio rodiklis, kuris lemia terpės atspindėjimo savybes, ir t. t.

Audinių gebėjimas absorbuoti elektromagnetinę spinduliuotę priklauso nuo daugelio veiksnių: spinduliuotę absorbuojamo sluoksnio storio, audinių vidinių parametrų, tokių kaip temperatūra, biologinio audinio sudėtis ir t. t. Daugkartinė šviesos srauto sklaida ir absorbcija lemia spindulio sklaidimą audiniuose, t. y. jo plitimą ir slopinimą gilesniuose audinio sluoksniuose. Erdvinė sklaida lemia didesnės spinduliuotės dalies pasiskirstymą priešinga kryptimi, toks procesas vadinamas vidiniu atspindžiu.

Išsklaidyti fotonai palaipsniui atitolsta nuo spindulio ašies, bet vidutiniškai jie išsaugo spindulio kryptį ir suformuoja aplink spindulio kūgio aureolę. Aureolės dydis ir joje esančios energijos kiekis priklauso nuo audinių optinių savybių ir nuo šviesos spindulio skersmens. Kuo siauresnis fotonų srautas krinta į audinio paviršių, tuo didesnė fotonų dalis bus aureolėje. Taigi, fotodinaminės terapijos efektyvumas priklauso ne tik nuo audinių optinių savybių, bet ir nuo lazerio spindulio parametrų.

Kai bangos ilgis yra diapazone nuo 600 iki 1500 nm, vyrauja sklaida, o ne absorbcija, todėl ir įsiskverbimo gylis didėja iki 8–10 mm (Puškariova 2008: 103). Priklausomai nuo fotodinaminės terapijos tipo, histologinės audinių struktūros ir naviko lokalizacijos, absorbuotos energijos dozė kinta nuo 50 iki 600 J/cm³. Švitinant paviršinius ir gleivinėje esančius navikus, kai jie neinfiltuoja odos sluoksnių, absorbuotos energijos dozė yra 50–150 J/cm³. A. E. Puškariova (2008:103) minėjo, kad apšvitinus audinius bangos ilgiais nuo 600 iki 1400 nm į odą įsiskverbia ir joje susigeria tik 25–40 % spinduliuotės.

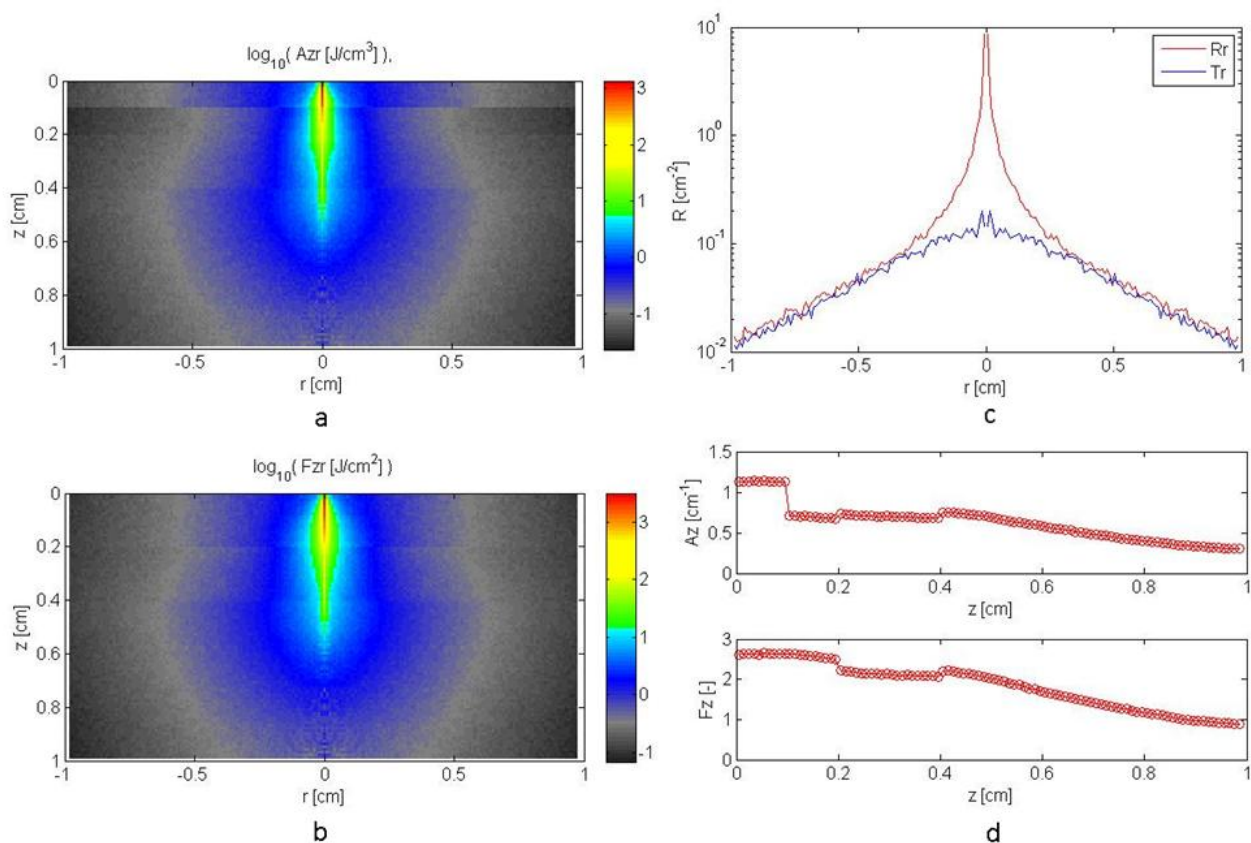
Sukurtas modelis paremtas audinių optinėmis savybėmis ir priklausomai nuo jų reikšmės, registruoja absorbuotos energijos dozę kiekvienam atskiram sluoksniui. Kadangi darbo tikslas yra išnagrinėti ir įvertinti paviršinių limfmazgių fotodinaminės terapijos galimybes, t. y. kaip giliai į audinius prasiskverbia spinduliuotė, kurios bangos ilgis yra 633 nm, tai ir audinių optinės savybės buvo parinktos atitinkamos.

Atliekant bandymus buvo keičiamas šviesos srauto fotonų skaičius, kiti modelio parametrai liko nepakitę. Bangos ilgis $\lambda = 633$ nm. Analizuojant rezultatus buvo nagrinėjamas spinduliuotės prasiskverbimo gylis, absorbuojamos energijos dozė, spinduliuotės galios tankis, atspindys ir pralaidumas.

3.1 lentelė. Bandymų skaičius ir fotonų skaičius

Bandymų Nr.	1	2	3	4	5	6	7
Fotonų skaičius	10 000	100 000	105 500	1 000 000	1 055 500	1 075 050	1 750 000
Bandymų Nr.	8	9	10	11	12	13	14
Fotonų skaičius	2 000 000	4 000 000	6 000 000	8 000 000	10 000 000	10 550 550	10 555 000

Siekiant ištirti ir aprašyti odoje vykstančius procesus, buvo atrinkti keturi bandymai. Nagrinėjamo ploto spindulys $r = 1$ cm ir gylis $z = 1$ cm, šviesos srauto parametrams įvertinti pasirinktas registravimo taškų skaičius $N_t = 100$. Atlikus biologinių audinių ir lazerinės spinduliuotės sąveikos modeliavimą buvo gauti tokie rezultatai (3.1, 3.2, 3.3, 3.4 pav.):



3.1 pav. 2 bandymo grafikai, kai fotonų skaičius $N = 100\,000$; a – absorbuotos energijos dozė Azr , J/cm^3 ; b – spinduliuotės galios tankio Fzr pasiskirstymas, J/cm^2 ; c – erdvinio atspindžio Rr ir pralaidumo Tr priklausomybė nuo išilginės koordinatės; d – absorbuotos energijos dozės Az , cm^{-1} ir spinduliuotės galios tankio pasiskirstymo Fz (nedimensinis dydis) linijinė priklausomybė nuo gylio

Gauti grafikai leidžia įvairiapusiškai nagrinėti odos paviršiuje ir gilesniuose audinių sluoksniuose vykstančius procesus. 3.1a paveiksle aiškiai matyti audinių sluoksnių ribos, taip yra dėl to, kad kiekvienas sluoksnis skirtingai absorbuoja ir sklaido šviesos fotonus, taip pat šviesos spindulys praranda dalį savo energijos pereinant iš vieno sluoksnio į kitą.

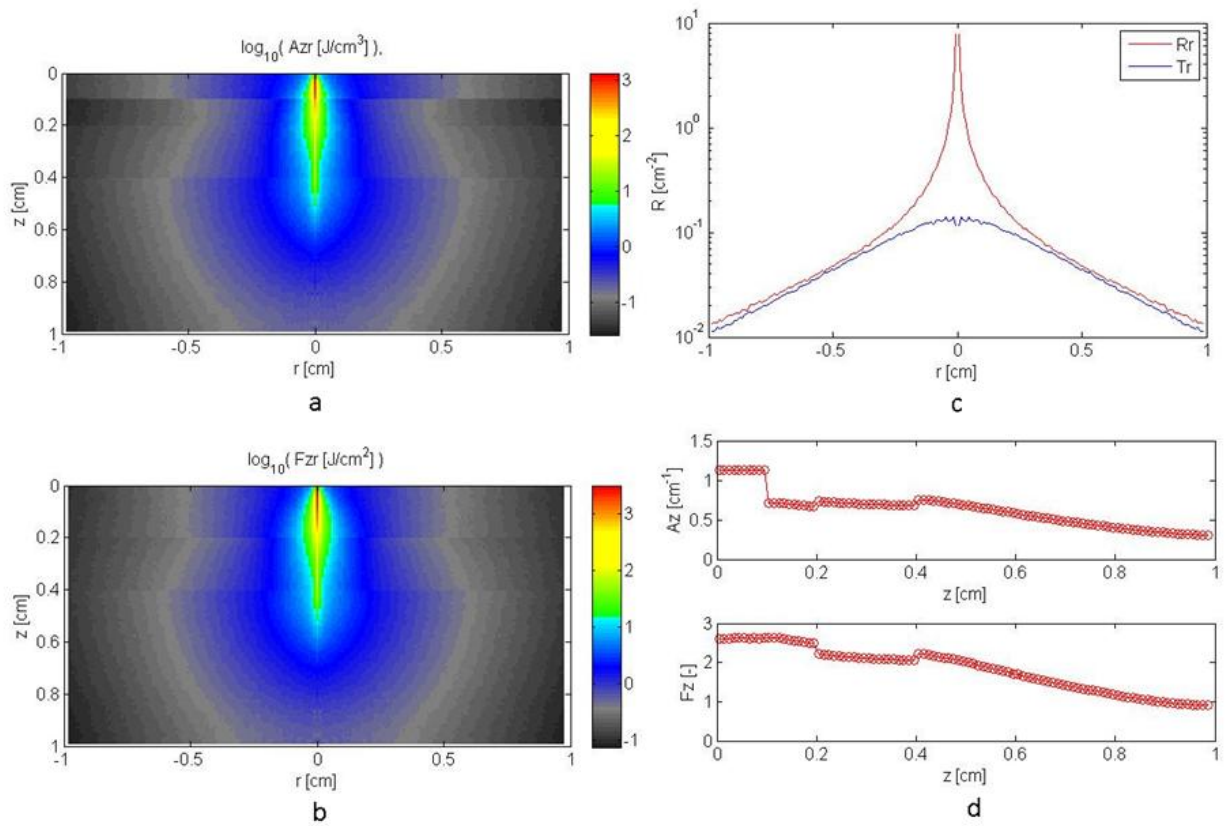
Nagrinėjant 3.1a pav. galima apskaičiuoti, kiek energijos absorbuoja vienas kubinis centimetras įvairiausiuose sluoksniuose. Kadangi skalė yra logaritminė, tai reikia apskaičiuoti $\log_{10}$ nuo gautų reikšmių. Didžiausias absorbuotos energijos kiekis yra prie pat paviršiaus, atlikus matavimo vienetų pervedimą iš logaritminės išraiškos, sugertos energijos kiekis lygus 800–900 J/cm^3 . Bet tokia absorbuotos energijos dozė užregistruojama tik lazerio spindulio ir audinių paviršiaus sąveikos vietoje ir audiniuose iki 0,03 cm gylio. Lazerio spinduliui skverbiantis į audinius, jis palaipsniui mažėja, didžiausia energijos dozė sugerama prie šviesos srauto simetrijos ašies. Riboję tarp epidermio ir viršutinės dermos, t. y. apie 0,1 cm gylyje, absorbuotos energijos dozė sumažėja iki 500 J/cm^2 . Iš to galima padaryti ir tam tikras išvadas, kad epidermyje šviesos srautas yra stipriai sugeriamas, o tai, greičiausiai, priklauso nuo melanino (odos pigmento atsakingo

už šviesos pasisavinimą) koncentracijos. Sklindant į gilesnius audinius, jau 0,5 cm gylyje energijos dozė stipriai sumažėja iki 30–50 J/cm³, o 0,8 cm gylyje registruojamas visai mažas jos kiekis nuo 0,1 iki 1 J/cm³.

3.1b pav. pavaizduota kaip odoje pasiskirsto spinduliuotės galios tankis F_z , kadangi jis apskaičiuojamas pagal 2.14 formulę, galima teigti, kad jo dydis priklauso nuo audinių sugerties koeficiento μ_a , cm⁻¹. Palyginus su 3.1a pav. t. y. su absorbuotos energijos grafiku, galios tankis audinių sluoksniuose pasiskirsto žymiai tolygiau. Nesimato tokių ryškių skirtumų tarp sluoksnių ribų ir nagrinėjant spinduliuotės galios tankio F_z grafiką matosi, jog išsklaidytų fotonų aureolė yra platesnė, o tai reiškia, kad energijos kiekis tenkantis kvadratiniam centimetrai yra didesnis. Apskaičiavus, buvo gauta, kad: epidermyje didžiausias spinduliuotės galios tankis yra apie 1000 J/cm², viršutinėje dermoje 630 J/cm², kapiliarų rezginyje (priklausomai nuo gylio) kinta nuo 32 J/cm² iki 316 J/cm², o apatinėje dermoje ir riebalų sluoksnyje sumažėja nuo 30 J/cm² iki 0 J/cm².

Lazerinės spinduliuotės atspindį ir pralaidumą atvaizduoja 3.1c grafikas. Kadangi biologiniai audiniai priskiriami prie intensyvios sklaidos terpių, tai jų sluoksnių (ypač paviršinio odos sluoksnio) struktūra ir storis stipriai įtakoja fotonų pralaidumą. Kaip matyti iš 3.1c pav. atspindžio R_r kreivės didžiausia reikšmė yra žymiai aukščiau už pralaidumo T_r kreivę, o tai reiškia, kad didesnė fotonų srauto dalis atsispindi nuo audinių paviršiaus ir tik labai maža spinduliuotės dalis prasiskverbia į audinius. R_r ir T_r kreivės yra banguotos, iš to galima padaryti tokią išvadą, kad fotonai labai netolygiai atsispindi ir absorbuojasi, galima manyti, jog šie procesai priklauso nuo audinių savybių ir fotonų skaičiaus.

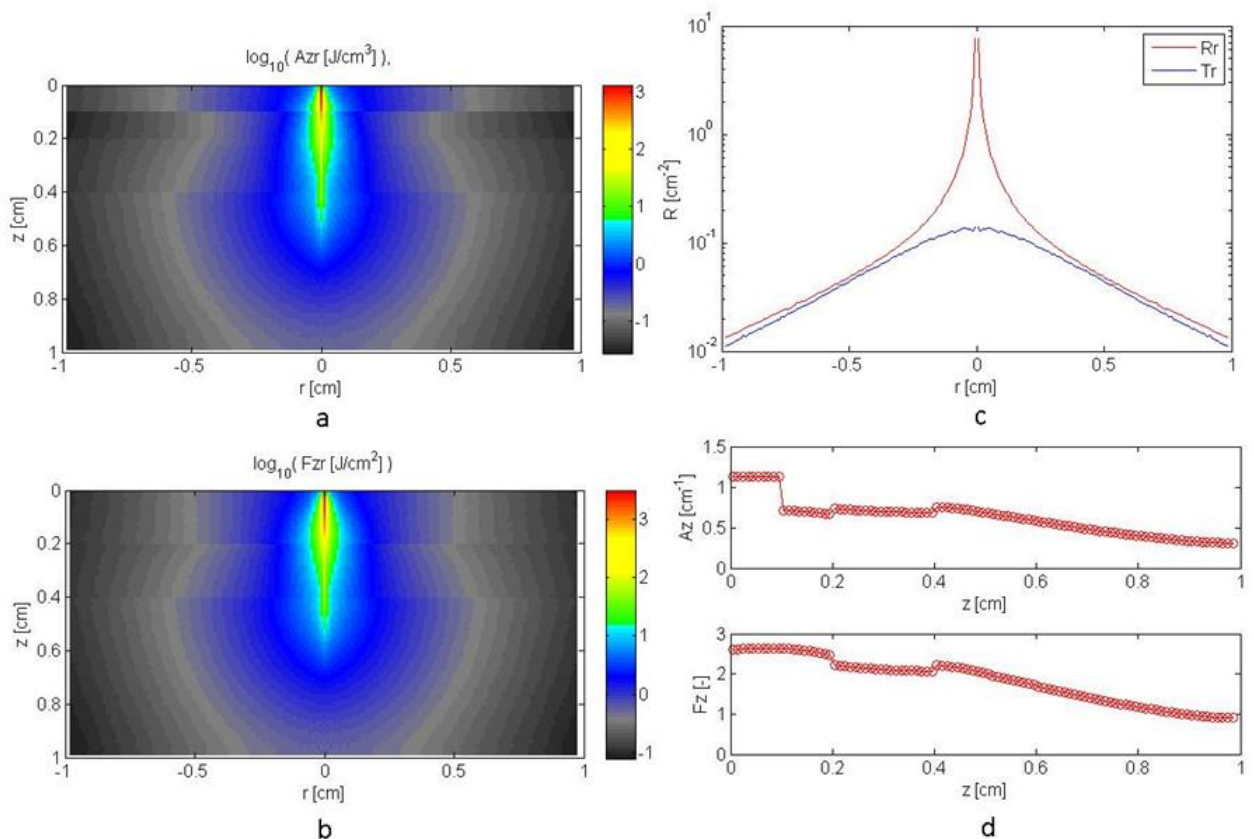
Tiesinė absorbuotos energijos A_z , cm⁻¹ ir spinduliuotės galios tankio F_z (bedimensinis dydis) priklausomybės nuo bendro audinių storio pavaizduotos 3.1d paveiksle. Nagrinėjant grafikus galima pastebėti, kaip A_z ir F_z dydžiai kinta priklausomai nuo sluoksnio per kurį praeina šviesos srautas. Kreivės nubraižytos pagal registravimo taškų ($N_t = 100$) duomenis. Analizuojant grafikus pastebėta, kad didesnė energijos dozė absorbuojasi gylyje nuo 0 cm ir iki 0,1 cm. t. y. epidermio sluoksnyje, o tai atitinka 3.1a pav. gautus duomenis.



3.2 pav. 4 bandymo grafikai, kai fotonų skaičius $N = 1\,000\,000$. a – absorbuotos energijos dozė Azr , J/cm^3 ; b – spinduliuotės galios tankio Fzr pasiskirstymas, J/cm^2 ; c – erdvinio atspindžio Rr ir pralaidumo Tr priklausomybė nuo išilginės koordinatės; d – absorbuotos energijos dozės Az , cm^{-1} ir spinduliuotės galios tankio pasiskirstymo Fz (bedimensinis dydis) linijinė priklausomybė nuo gylio.

Lyginant 3.2a,b ir 3.1a,b paveikslus nepastebėta didelių pasikeitimų, tai byloja apie tai, kad padidinus šviesos srauto fotonų skaičių iki 10^6 modelyje didelių pokyčių neįvyko. Tokias išvadas galima padaryti atsižvelgiant į absorbuotos energijos dozę ir galios tankio pasiskirstymą. Logaritminė skalė ir spalvų pasiskirstymas, kuris parodo kaip audinyje pasiskirsto energiją, beveik nepasikeitė. Galima padaryti tokią prielaidą, kad nagrinėjami parametrai visgi šiek tiek pasikeitė, bet tokius nežymius pokyčius sunku įvertinti.

Įvykę pasikeitimai matosi 3.2c pav. erdvinio atspindžio Rr ir pralaidumo Tr grafike. Rr ir Tr kreivių svyravimai sumažėjo ir jau tarpusavyje nesikerta. Šviesos pralaidumo kreivė Tr tapo tolygesnė, ypač šviesos spindulio kritimo taške.

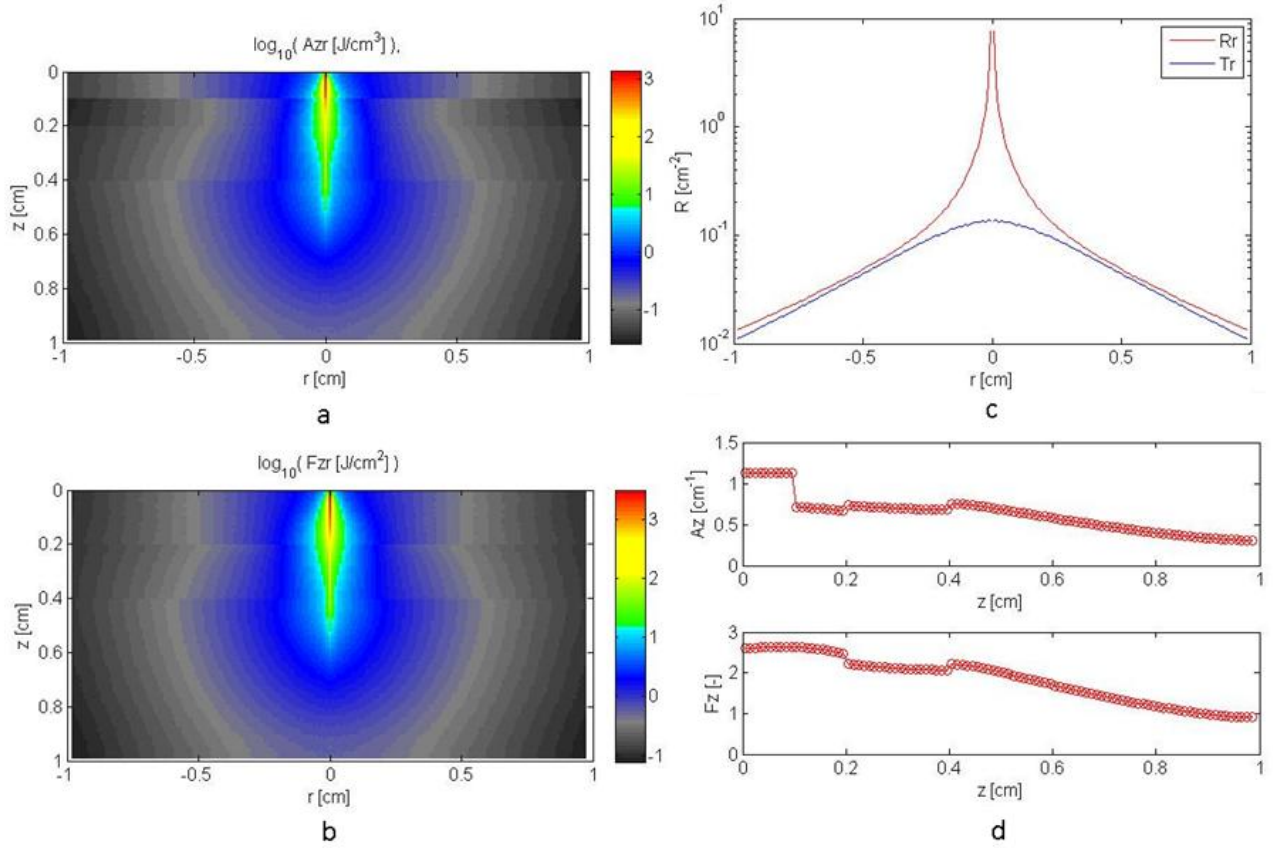


3.3 pav. 10 bandymo grafikai, kai fotonų skaičius $N = 6\,000\,000$. a – absorbuotos energijos dozė Azr , J/cm^3 ; b – spinduliuotės galios tankio Fzr pasiskirstymas, J/cm^2 ; c – erdvinio atspindžio Rr ir pralaidumo Tr priklausomybė nuo išilginės koordinatės; d – absorbuotos energijos dozės Az , cm^{-1} ir spinduliuotės galios tankio pasiskirstymo Fz (bedimensinis dydis) linijinė priklausomybė nuo gylio

Padidinus fotonų skaičių iki $6 \cdot 10^6$, gautos priklausomybės 3.3 pav. Palyginus su ankščiau gautais rezultatais, situacija nelabai pasikeitė. Absorbuotos energijos Azr ir spinduliuotės galios tankio Fzr reikšmės nepasikeitė. Tačiau 3.3c grafike galima matyti, kad atspindžio ir pralaidumo priklausomybių kreivių amplitudės dar daugiau sumažėjo, iš to galima padaryti tokias išvadas, kad kuo didesnis fotonų skaičius patenka į audinio paviršių, tuo jų atspindis nuo paviršiaus ir prasiskverbimas į audinius bus tolygesnis.

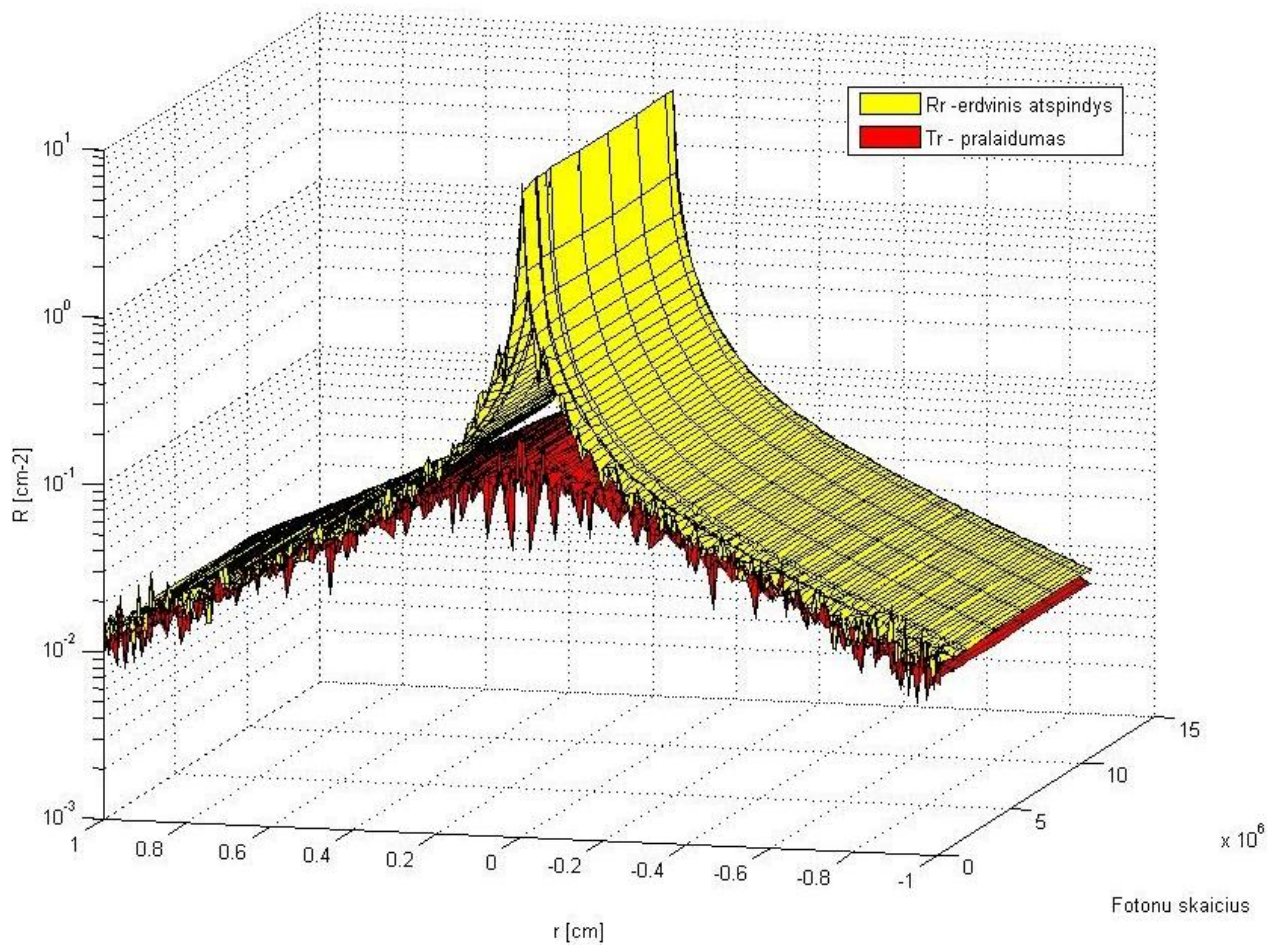
3.3d pav. pavaizduotos linijinės absorbuotos energijos Az , cm^{-1} ir spinduliuotės galios tankio Fz (bedimensinis dydis) priklausomybės nuo bendro audinių storio. Dydžių reikšmės kinta priklausomai nuo sluoksnio per kurį praeina šviesos srautas, tiksliau nuo sugerties ir sklaidos koeficientų. Nagrinėjant absorbuotos energijos Az kreivę, galima matyti kaip 0,1 cm gylyje, kai sugerties koeficientas sumažėja nuo $4,3 \text{ cm}^{-1}$ (epidermyje) iki $2,7 \text{ cm}^{-1}$ (viršutinėje dermoje), įvyksta staigus kreivės šuolis. Toliau atkarpoje nuo 0,2 iki 0,4 cm kreivė šiek tiek pakyla, kadangi kapiliarų rezginyje sugerties koeficientas yra didesnis $\mu_a = 3,3 \text{ cm}^{-1}$, palyginus su viršutine derma.

Ketvirtame ruože, nuo 0,4 cm kreivė taip pat pakyla, nes apatinėje dermoje sugerties koeficientas padidėja iki $3,4 \text{ cm}^{-1}$, bet paskui pradeda tolygiai artėti link nulio, taip įvyksta dėl to, kad didesnė energijos dalis jau buvo absorbuota kituose sluoksniuose.



3.4 pav. 14 bandymo grafikai, kai fotonų skaičius $N = 10\,555\,000$. a – absorbuotos energijos dozė Azr , J/cm^3 ; b – spinduliuotės galios tankio Fzr pasiskirstymas, J/cm^2 ; c – erdvinio atspindžio Rr ir pralaidumo Tr priklausomybė nuo išilginės koordinatės; d – absorbuotos energijos dozės Az , cm^{-1} ir spinduliuotės galios tankio pasiskirstymo Fz (bedimensinis dydis) linijinė priklausomybė nuo gylio.

Visi keturi atlikti bandymai parodė labai panašius rezultatus. Todėl apibendrinant gautus rezultatus, galima padaryti tokią išvadą, kad FNT efektyvumas t. y. lazerinės spinduliuotės prasiskverbimo gylis, absorbuotos energijos dozė, galios tankio pasiskirstymas ir kiti parametrai mažai priklauso nuo fotonų skaičiaus.



3.5 pav. Erdvinio atspindžio R_r ir pralaidumo T_r priklausomybė nuo išilginės koordinatės (keturiolikos bandymų reikšmės)

Fotonų skaičius lemia šviesos srauto energiją. 3.5 pav. parodyta kaip kinta spinduliuotės pralaidumas į audinius ir atspindys nuo jų, priklausomai nuo šviesos srauto fotonų skaičiaus. Nagrinėjant grafiką, galima matyti, kaip kinta priklausomybių svyravimo amplitudės, kintant fotonų skaičiui nuo 10^4 iki 10^6 . R_r ir T_r kreivės yra banguotos, iš to galima padaryti tokią išvadą, kad fotonai labai netolygiai atsispindi ir absorbuojasi. Atspindžio R_r kreivės didžiausios reikšmės yra žymiai aukščiau už pralaidumo T_r kreivės, o tai reiškia, kad didesnė fotonų srauto dalis atsispindi nuo audinių paviršiaus ir tik nedidelė spinduliuotės dalis prasiskverbia į audinius. Modeliuojant buvo pastebėta, kad didinant fotonų skaičių kreivių svyravimai palaipsniui mažėja, o gautos kreivės nesikerta tarpusavyje. Taigi kuo didesnis fotonų skaičius patenka į audinio paviršių, tuo jų atspindis nuo paviršiaus ir prasiskverbimas į audinius bus tolygesnis.

IŠVADOS IR APIBENDRINIMAI

Atlikus visus numatytus uždavinius ir įgyvendinus baigiamojo darbo tikslus buvo suformuluotos tokios išvados:

1. Tiriamojo darbo tikslams pasiekti buvo parinktas Monte Karlo modeliavimo metodas, kadangi jis leidžia adekvačiai prognozuoti lazerinės spinduliuotės energijos pasiskirstymą biologinaime audinyje, atsižvelgiant į audinio daugiasloksniškumą ir šviesos srauto parametrus.
2. Sukurtas ir išanalizuotas žmogaus odos modelis. Audinių optiniai parametrai parinkti atskirai kiekvienam sluoksniui, atsižvelgiant į spinduliuotės bangos ilgį $\lambda = 633 \text{ nm}$ (raudona šviesa). Nagrinėjamas biologinių audinių modelis, pakankamai stabiliai ir jautriai reaguoja į sistemos pradinių parametrų (sklaidos ir absorbcijos koeficientų, lūžio rodiklių ir anizotropijų) pasikeitimus.
3. Modeliuojant buvo pastebėta, kad siekiant užtikrinti saugų fotodinaminės terapijos atlikimą, reikia kad šviesos šaltinio trajektorija tiksliai atitiktų limfmazgio matmenis, o norint tiksliai nustatyti limfmazgio padėtį, būtina atlikti papildomus tyrimus. Atliekant limfmazgių FNT galvos arba kaklo srityje svarbu, kad lazerio spindulys statmenai kristų į odos paviršių, nepriklausomai nuo jo išlinkimų ir įdubimų.
4. Atlikus tyrimus nustatyta, kad geriausiai raudonos šviesos spektrą sugeria paviršiniai odos sluoksniai, t. y. epidermis ir viršutinė derma, o jų bendras storis siekia tik 2 mm. Todėl galima teigti, kad distancinė FNT yra veiksminga tik tokiu atveju, kai navikas infiltruoja audinius iki 3–3,5 mm. Limfmazgių ir limfagyslių FNT irgi labai prieštaringa, čia svarbu vaidmenį atlieka limfmazgio padėtis ir dydis. Analizuojant rezultatus, nustatyta kad atliekant limfmazgių ir limfagyslių FNT geriau taikyti intersticinį (invazinį) švitinimo metodą.
5. Modeliuojant, šviesos srauto fotonų skaičius buvo keičiamas nuo $1 \cdot 10^4$ iki $1 \cdot 10^7$, bet gautos priklausomybės yra labai panašios. Fotonų skaičius lemia šviesos srauto energiją. Todėl apibendrinus tyrimo rezultatus ir remiantis gautais duomenimis, nustatyta, kad FNT efektyvumas t. y. lazerinės spinduliuotės prasiskverbimo gylis, absorbuotos energijos dozė, galios tankio pasiskirstymas ir kiti parametrai beveik nepriklauso nuo fotonų skaičiaus.
6. Modeliavimas parodė, kad siekiant apšvitinti galvos ir kaklo paviršinius limfinius mazgus, kai jie išsidėsto gylyje nuo 0.1 mm iki 3.5 mm, tinkamiausi švitinimo parametrai registruojami kai fotonų skaičius $N = 10\ 550\ 550$, nes tada pasireiškia mažiausias atspindys ir didžiausias pralaidumas.

LITERATŪRA

- Alerstam, E.; Andersson-Engels, S. 2012. *Monte Carlo Simulations of Light Transport in Tissue. Computer Exercise*. TISSUE OPTICS 2012. [žiūrėta 2011 m. rugsėjo 23 d.]. Prieiga per internetą: <[http://www.atomic.physics.lu.se/fileadmin/atomfysik/Education/Elective_courses/Medical_optics/Tissue_Optics - Computer Exercise - MC.pdf](http://www.atomic.physics.lu.se/fileadmin/atomfysik/Education/Elective_courses/Medical_optics/Tissue_Optics_-_Computer_Exercise_-_MC.pdf)>.
- *Audinių pažaidos ir ląstelių žūties molekuliniai mechanizmai*. 2011. Prieiga per internetą: <http://molbio.vdu.lt/medziaga/Banienes/Molekuline_patologija_Priedas_1_Paskaita_3.pdf>.
- Barzdžiukienė, L.D.; Celiešienė, V.; Kaulakienė, A. 2005. *Baigiamasis studijų darbas. Kalbininkų patarimai: teorija ir tvarkyba*. 2-asis pataisytas ir papildytas leidimas. Vilnius: Technika. 148p. ISBN 9986-05-706-X.
- Bloznelytė-Plėšnienė, L.; Sendiulienė, D. ir kt. 2011. *Išplitusio sensibilizuoto krūties vėžio diagnostika ir gydymas*. Lietuvos chirurgija. 9 (3-4): 64–73.
- Branclean, L.; Moseley, H. 2002. *Laser and Non-laser Light Sources for Photodynamic Therapy*. *Laseis Med Sci. London*. 17:173–186.
- *Chirurginis krūties vėžio gydymas*. [žiūrėta 2011 m. lapkričio 18 d.]. Prieiga per internetą: <<http://www.senologija.lt/lt/kruties-vezys/vezio-gydymo-planavimas/chirurginis-kruties-vezio-gydymas>>.
- *Fotosensibilizuotoji navikų terapija*. [žiūrėta 2010 m. lapkričio 28.]. Prieiga per internetą: <<http://ausis.gf.vu.lt/mg/nr/2001/06/06fot.html>>.
- Grishin, M. 2010. *Advances in Solid-State Lasers: Development and Applications*. 640 p.
- Horrobin, D. F. 1994. *New approaches to cancer treatment*. Longman Group Limited. 162 p.
- Kaulakienė, A.; Petrėtienė, A.; Rutkienė, L.; Žukienė, R. 2008. *Kalbininkų patarimai studentams: teorija ir praktika*. 2-oji laida. Vilnius: Technika. 150p. ISBN 978-9955-28-142-9.
- Lehtinen, Paivi.M. 2011. *Photodynamic therapy against cancer [online]*. University of Helsinki. [cited 30 April 2011]. Available from internet: <<http://notes.helsinki.fi/halvi/tiedotus/pressrelease.nsf/e1e392ad852e72f5c225680000404fa8/b5163e582228e0ddc22578330026b85e?OpenDocument>>.
- Lihong Wang; Jacques, S. L. 1992. *Monte Carlo Modeling of Light Transport in Multi-layered Tissues in Standard*. C. Laser Biology Research Laboratory – 17. University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. 183p. [žiūrėta 2011 m. spalio 10 d.]. Prieiga per internetą: <<http://spx.arizona.edu/OPTI630/Homework/Monte%20Carlo/Mcman.pdf>>.

- Lihong Wang, Jacques, S. L.; Zheng, L. 1995. *MCML – Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues*. Computer Methods and Programs in Biomedicine 47. 131-146p. [žiūrėta 2011 m. spalio 9 d.]. Prieiga per internetą: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/016926079501640F>>.
- Lihong Wang, Jacques, S. L.; Zheng, L. 1997. *CONV – convolution for responses to a finite diameter photon beam incident on multi-layered tissues*. Computer Methods and Programs in Biomedicine 54. 141-150p. [žiūrėta 2011 m. spalio 9 d.]. Prieiga per internetą: <<http://omlc.ogi.edu/software/mc/mcpubs/1997LWCMPCBConv.pdf>>.
- Meyer, J. L. 1993. *The Lymphatic System and Cancer*. Mechanisms and Clinical management. 28th Annual Francisko Cancer Symposium, San Francisko, Calif. ISBN 3-8055-5889-9
- *Nejonizuojančios elektromagnetinės spinduliuotės taikymų diagnostikoje ir terapijoje apžvalga*. 2008. Prieiga per internetą: <http://aplinkotyra.vdu.lt/material/moduliai/radioekologija/paskaitu_medziaga/pRadEk%2006%20paskaita.pdf>.
- *Odos navikai*. [žiūrėta 2012 m. vasario 4 d.]. Prieiga per internetą: <<http://www.odosnavikai.lt/index.asp?DL=L&EditionID=244&ParentID=10&TopicID=10&Code=>>.
- *Odos piktybiniai navikai*. [žiūrėta 2012 m. sausio 13 d.]. Prieiga per internetą: <http://ligos.sveikas.lt/lt/ligos/onkologines_ligos/odos_piktybiniai_navikai>.
- Poškus, A. 2011. *Krūvio pernašos vyksmų skaitinis modeliavimas*. Vilnius: 80p. [žiūrėta 2012 m. kovo 5 d.]. Prieiga per internetą: http://www.kkek.ff.vu.lt/uploads/vyksmu_puslaidininkiniuose_itaисуose_skaitmeninis_modeliavimas/KPVSM.pdf.
- Prahl, S. A.; Keijzer, M.; Jacques, S. L.; Welch, A. J. 1989. *A Monte Carlo Model of Light Propagation in Tissue*. Dosimetry of Laser Radiation in Medicine and Biology. SPIE Institute Series Vol. IS 5. 102-111p. [žiūrėta 2011 m. spalio 10 d.]. Prieiga per internetą: <http://engineering.dartmouth.edu/~Amir_H_Golnabi/ENGG168_files/Papers/prahl89.pdf>.
- Ryer, A. 1998. *Light measurement handbook*. 64 p.
- Rotomskis, R.; Streckytė, G. 2004. *Fluorescencinė navikų diagnostika*. Kaunas: Medicina, 1219–1230.
- Rotomskis, R.; Streckytė, G.; Gričiūtė, L. 2002. *Fotosensibilizuota navikų terapija: pirminiai vyksmai*. Vilnius: Lietuvos mokslas. 278 p. ISBN 9986-795-18-4
- *Their Importance for Low Level Light Therapy*. 2008. Prieiga per internetą: <<http://www.photobiology.info/Karu.html>>.

- Valuckas, K.P.; Aleknavičius, E.; Atkočios, V.; Norkus, D. 2008. *Spindulinė navikų terapija*. VU Onkologijos institutas. 249 p.
- Бородин, Ю. И.; Сапин, М. Р. 1992. *Функциональная анатомия лимфатического узла*. [Borodin, J.; Sapin, M. Limfmazgio anatomija ir funkcijos]. Новосибирск: Наука. 257 стр. ISBN 5-02-030084-5
- Братченко, И.А.; Захаров, В.П. 2008. *Приближенный метод расчета распределения энергии оптического излучения в многократно рассеивающих средах*. [Bratcenko, I; Zacharov, V. Apytikslis optinės spinduliuotės energijos pasiskirstymo, daugkartinės sklaidos terpėse, apskaičiavimo metodas]. Компьютерная оптика, том 32, №4. 370-374стр. [žiūrėta 2011 m. rugsėjo 11 d.]. Prieiga per internetą: <<http://www.computeroptics.smr.ru/KO/PDF/KO32-4/09.pdf>>.
- Гельфонд, М. Л. *Фотодинамическая терапия в онкологии*. Практическая онкология, Т. 8, № 4, 2007 г. [Gelford, M. Fotodinaminė terapija onkologijoje. Praktinė onkologija]. Prieiga per internetą: <http://www.cybermed.ru/publications/fotodinamicheskaja_terapija_v_onkologii/>.
- *Доза световой энергии и расчет времени облучения*. [Šviesos energijos dozė ir švitinimo laiko apskaičiavimas]. [žiūrėta 2011 m. rugsėjo 9 d.]. Prieiga per internetą: <<http://www.magicray.ru/RU/lecture/4.html>>.
- *Исторические аспекты развития фотодинамической терапии*. [Fotodinaminės terapijos vystimosi istoriniai aspektai]. [žiūrėta 2011 m. lapkričio 11 d.]. Prieiga per internetą: <<http://www.magicray.ru/RU/lecture/2.html>>.
- Каплан, М. А.; Кудрявцева, Г. Т. 2005. *Предварительные результаты системной внутривенной фотодинамической терапии злокачественных опухолей III-IV стадии*. [Kaplan, M.; Kudriavceva, G. III-IV stadijos piktybinių navikų sisteminės intraveninės fotodinaminės terapijos išankstiniai rezultatai]. Москва.
- Красников, И. 2007. *Температурное воздействие лазерного излучения на многослойную биологическую ткань*. [Krasnikov, I. Lazerinės spinduliuotės poveikis daugiasluoksnių biologinių audinių temperatūrai]. Автореферат.
- Лозовская, Е. *Исцеляющий свет*. [Lozovskaja, E. Gydomoji šviesa]. [žiūrėta 2011 m. rugsėjo 24 d.]. Prieiga per internetą: <<http://a-nomalia.narod.ru/st/61.htm>>.
- Мельников, М. А. 2010. *Эндолимфатическая фотодинамическая терапия в лечении больных вторичным лимфостазом нижних конечностей на фоне розоватого воспаления*. [Melnikov, M. Endolimfinė fotodinaminė terapija, gydant ligonius su antrine limfostazė, apatiniuose galūnėse rožės uždegimo metu]. Автореферат. Самара. 23с

- *Поглощение света при лечении лазером.* [Šviesos absorbcija gydant lazerinę spinduliuotę]. [žiūrėta 2012 m. vasario 2 d.]. Prieiga per internetą: <http://www.medmoon.ru/plastic/poglowenie_sveta_i_hromofory.html>.
- *Показания и противопоказания к фотодинамической терапии.* [Fotodinaminės terapijos indikacijos ir kontraindikacijos]. [žiūrėta 2011 m. gruodžio 2 d.]. Prieiga per internetą: <<http://meduniver.com/Medical/Dermat/55.html>>.
- *Преимущества фотодинамической терапии.* [Fotodinaminės terapijos privalumai]. [žiūrėta 2011 m. rugsėjo 9 d.]. Prieiga per internetą: <<http://www.magicray.ru/RU/lecture/L1/1.html>>.
- Пушкарева, А. Е. 2008. *Методы математического моделирования в оптике биоткани.* [Puškariova, A. Matematinio modeliavimo metodai biologinio audinio optikoje]. Учебное пособие. Санкт-Петербург: 103стр. Prieiga per internetą:<<http://books.ifmo.ru/book/pdf/358.pdf>>.
- Сетейкин, А. Ю.; Гершевич, М. М.; Ершов И. А. 2002. *Моделирование процессов взаимодействия низкоинтенсивных лазерных пучков с многослойными рассеивающими биоматериалами.* [Seteikin, A.; Gerševic, M. Mažo intensyvumo lazerinės spinduliuotės sąveikos, su daugiasluoksniais biologiniais audiniais, modeliavimo procesai]. Журнал технической физики. вып.1. Том 72. 100–105.
- Симоненко, Г.В.; Тучин, В.В. 2007. *Оптические свойства биологических тканей.* [Simonenko, G.; Tučín, V. Biologinių audinių optinės savybės]. 48 стр. [žiūrėta 2011 m. rugsėjo 23 d.]. Prieiga per internetą: <<http://optics.sgu.ru/~simonenko/zip/ddd-3.pdf>>.
- Странадко, Е. Ф.; Титова, В. А.; и др. 2010. *Роль фотодинамической терапии в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи.* Фотобиология и фотомедицина. [Stranadko, E.; Titova, V. Fotodinaminės terapijos vaidmuo gydant plokščialąstelinį galvos ir kaklo vėžį].
- Стратонников, А. А. 2007. *К вопросу о дозиметрии при фотодинамической терапии: свет, фотосенсибилизатор, кислород.* [Stratonikov, A. Dozimetrija fotodinaminėje terapijoje: šviesa, fotosensibilizatorius, deguonis]. Российский биотерапевтический журнал №1. Том 6. 26 стр.
- Тучин, В.В. 1997. *Исследование биотканей методами светорассеяния.* [Tučín, V. Biologinių audinių tyrimas šviesos išsklaidymo metodais]. Успехи физических наук, том 167, №5. 517-539стр. [žiūrėta 2011 m. rugsėjo 23 d.]. Prieiga per internetą: <http://ufn.ru/ufn97/ufn97_5/Russian/r975c.pdf>.
- Улупов, М. Ю. *Выбор режима лазерного излучения для интерстициальной фотодинамической терапии злокачественных новообразований с*

фотосенсибилизатором радахлорином в эксперименте. [Ulupov, M. Lazerinės spinduliuotės režimo parinkimas, atliekant piktybinių navikų intersticinę fotodinaminę terapiją, eksperimento metu naudojant radachlorino fotosensibilizatorių]. [žiūrėta 2011 m. lapkričio 9 d.]. Prieiga per internetą: <<http://www.milon.ru/index.phtml?tid=206>>.

- *Фотодинамическая терапия.* [Fotodinaminė terapija]. 2008. Prieiga per internetą: <<http://sci-lib.com/article5.html>>.
- Штиль, А. *Программированная гибель клеток.* [Štil, A. Programuojama ląstelių mirtis]. 2009. Prieiga per internetą: <<http://moikompas.ru/compas/shtil>>.

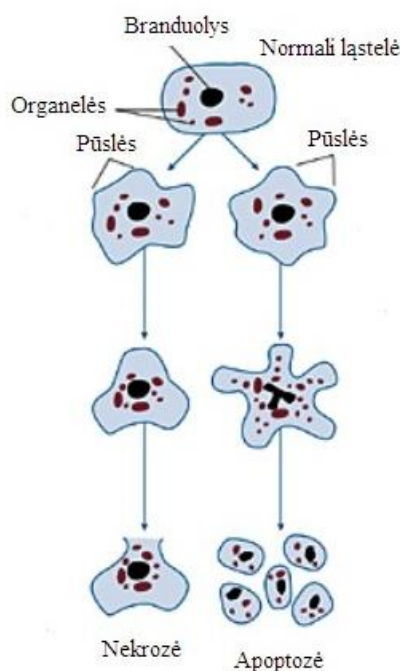
PRIEDAI

A priedas

Audinių pažaidos ir ląstelių žūties molekuliniai mechanizmai FNT

Yra du ląstelių žūties būdai – nekrozė ir apoptozė. Nekrozė ilgai buvo vienintelis žinomas ląstelės mirties būdas, pasireiškiantis ryškiais ląstelių homeostazės sutrikimais, ląstelių brinkimu ir žūtimi plystant plazminei ir organoidų membranoms bei išsiliejant ląstelių ir organoidų turiniui. Degradaciniai ląstelės fermentai, išėję iš membranų apsupties, pažeidžia gretimas ląsteles, kurios dėl to taip pat dažniausiai nekrozuoja (*Audinių... 2011*).

Šitaip ląstelės žūva grupėmis, sukeldamos uždegiminį imuninės sistemos atsaką, kuriam pasibaigus, lieka nefunkcionali audinio dalis, palaipsniui pakeičiama naujomis ląstelėmis ar jungiamojo audinio randu, jei nekrozė įvyko nesiregeneruojančiame audinyje. Pastaruoju atveju nekrozė visada palieka negrįžtamas pasekmes tiek audinio, tiek organo, tiek viso organizmo lygmenyje, ypač, jei ji įvyksta gyvybiškai svarbias funkcijas atliekančiuose audiniuose, pavyzdžiui, nerviniame audinyje ar miokarde (1 pav.).



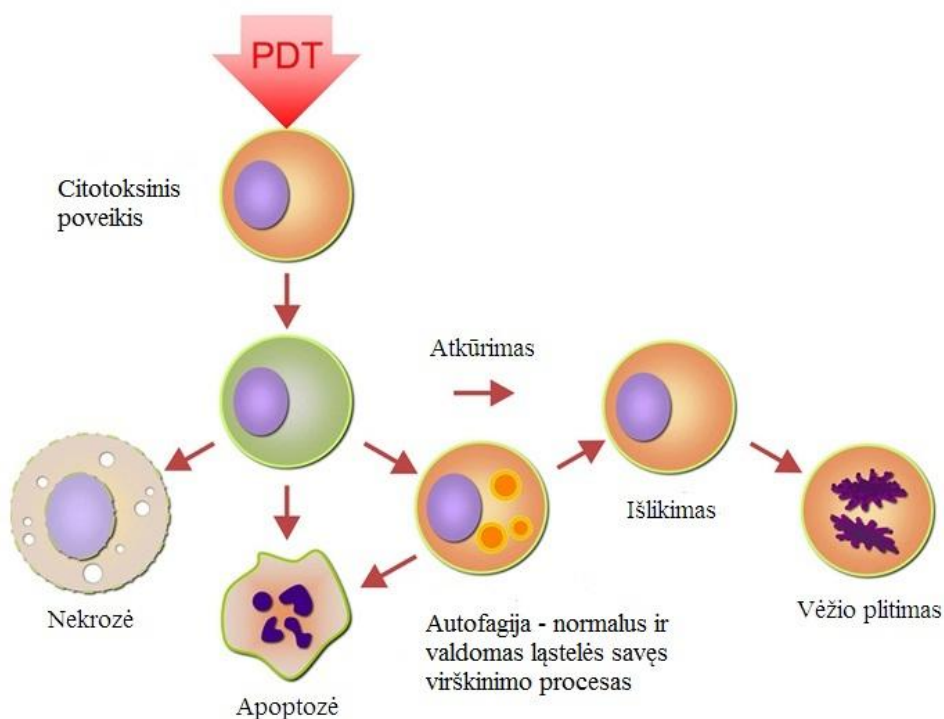
A1 pav. Ląstelių žūties molekuliniai mechanizmai

Terminą „apoptozė“, apibrėžiantį kitokią, nei nekrozė, ląstelės mirtį, 1972 m. įvedė mokslininkai Kerr, Wyllie ir Currie, apibendrindami tai, ką jie pastebėjo tirdami įvairių tipų ląsteles. Jie aprašė morfologinius pokyčius, kurie gerokai skyrėsi nuo nekrozei būdingų reiškinių:

ląstelės nebrinksta, bet priešingai – traukiasi, taip pat traukiasi ir organoidai – mitochondrijos, branduolys, kondensuojasi branduolio chromatinas, vėliau branduolys fragmentuojasi, ląstelės membranoje išsipučia pūslelės ir galų gale ląstelė pasidalina į mažas plazminės membranos apsuptas dalis, vadinamas apoptotiniais kūneliais, į kurias pasiskirsto nesuirę organoidai bei branduolio fragmentai, kurie taip pat turi intaktiškas membranas (*Audinių... 2011*).

Apoptotinius kūnelius fagocituoja makrofagai ar kaimyninės ląstelės, taigi, nei citozolio, nei organoidų turinys per visą procesą iki pat fagocitozės neišeina iš membranų apsupties. Tokia ląstelės mirtis nesukelia uždegimo ir jos pasekmės audiniui yra žymiai palankesnės, negu nekrozės (1 pav.).

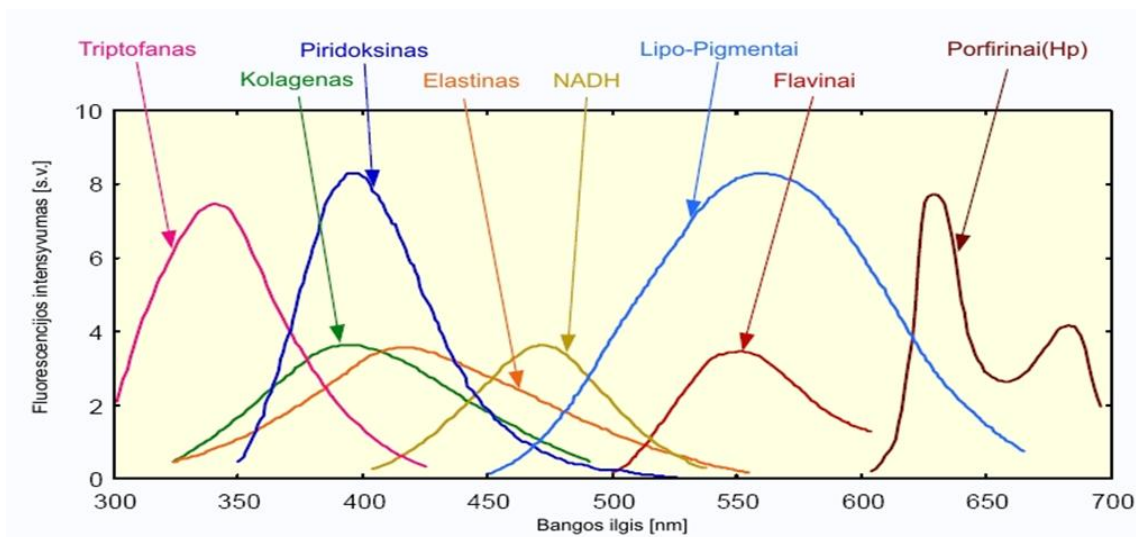
Apoptozei vykti reikalinga energija, kuri naudojama daugeliui apoptozės metu vykstančių reakcijų – ląstelės griaučių degradacijai. Taigi, apoptozė yra tvarkinga, reguliuojama, energetiškai priklausoma, sudėtinga reakcijų seka, kurios galutinis rezultatas – pavienių pažeistų ar kitaip audiniui kenksmingų ar nenaudingų ląstelių sunaikinimas, nepakenkiant sveikoms audinio ląstelėms. Šiuo požiūriu nekrozės rezultatas yra visiškai priešingas, nes ląstelės žūva grupėmis ir tuomet pažeidžiama didesnė ar mažesnė audinio dalis. Apoptozė ir nekrozė gali vykti vienu metu tame pačiame audinyje, paveiktame kurio nors iš stimulų (pvz. taikant fotodinaminę terapiją), ir dažnai stimulo intensyvumas lemia mirties formą (*Štil, A. 2009*) (2 pav.).



A2 pav. Ląstelių žūties tipai taikant FNT

B priedas

Fluorescencija



B1 pav. Fluorescencijos intensyvumo priklausomybė nuo bangos ilgio

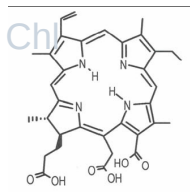
- Tryptofanas – yra esminė amino rūgštis, kurios organizme nesigamina, todėl būtina turime gauti su maistu. Tryptofanas naudojamas daugelio organizmui būtinų medžiagų sintezei. Iš triptofano organizmas pasigaminneuromediatorių serotoniną ir miego hormoną melatoniną.
- Kolagenas – tai siūlo pavidalo baltymas – organizmo jungiamojo audinio pagrindinė dalis.
- Piridoksinas – vitaminas B6.
- Elastinas – medžiaga iš kurios sudaryta struktūra išlaikanti odos ląsteles vietoje.
- Porfirinai – tai gamtiniai pigmentai.

C priedas

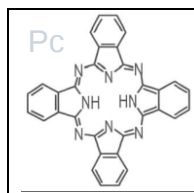
Sensibilizatorių klasifikacija

Visus sensibilizatorius galima išskirstyti į tokius tipus (Rotomskis *et al.* 2002: 278):

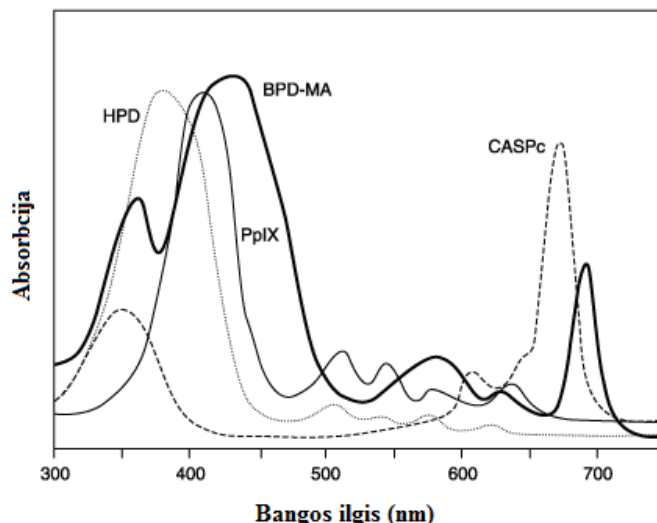
- PORFIRINAI (HpD, Fotofrinas, TPPS4),
 - ALA/PpIX (Levulanas),
 - ALA-esteriai (Metvix, Hetvix)).
- CHLORINAI (Benzoporfinas),
 - chl. dariniai mTHPC (Foscanas)).



- FTALOCIANINAI (AlPc, Pc4).



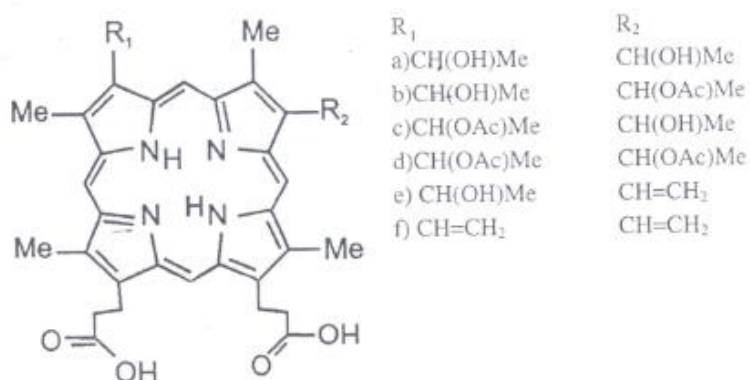
- KITI (Hipericinas, Texafirinas).



C1 pav. Sugerties spektrai (Rotomskis *et al.* 2002: 278)

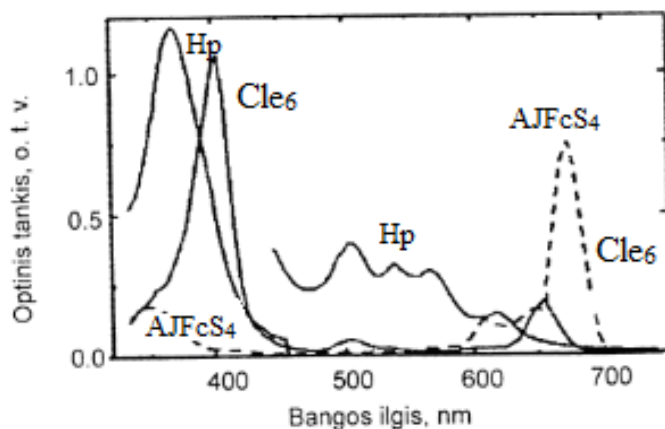
Porfirinai, kurių selektyvus kaupimasis navikiniuose audiniuose buvo pastebėtas dar 1942 metais ir kurie, nors ir gana silpnai, sugeria ir raudoną šviesą, buvo pirmieji FNT panaudoti fotosensibilizatoriai. Tiesa, pirminė jų paskirtis buvo diagnozuoti navikus. Iš pradžių buvo

naudojamas hematoporfirinas (Hp) (iš tikrųjų – neišgrynintas įvairių porfirinų mišinys). Vėliau paaiškėjo, kad būtent priemaišos geriau už hematoporfiriną kaupiasi navikiniame audinyje. Vėliau buvo sukurtas metodas kaip iš hematoporfirino, naudoto iki tol, gauti daug veiksmingesnį fotosensibilizatorių. Porfyrinas buvo veikiamas acto ir sieros rūgščių mišinio, o susidaręs produktas apdorojamas natrio šarmu. Išanalizavus gautą mišinį nustatyta, kad pagrindiniai komponentai yra: hematoporfirino hidrochloridas, hematoporfirino monoacetato izomerai, hematoporfirino diacetatas.



C2 pav. Hematoporfirino acetileno produktai (Rotomskis *et al.* 2002: 278)

FNT veiksmingumas tiesiogiai priklauso nuo sensibilizatoriaus sugertų šviesos fotonų, kurie gali inicijuoti navikinių ląstelių pažaidas, kiekio. Įvairūs sensibilizatoriai turi savitą sugerties spektrą ir skirtingą šviesos fotonų sugerties tikimybę. Fotosensibilizatoriaus sugertų šviesos fotonų kiekis priklauso nuo jo ekstinkcijos, arba kitaip vadinamo sugerties, koeficiento ties švitinimo bangos ilgiu. Fotosensibilizatorių efektyvumas FNT gali būti skirtingas tik dėl to, kad jų ekstinkcijos koeficientai, sąlygojantys švitinimo šviesos fotonų sugertį, yra skirtingi (Rotomskis *et al.* 2002: 278).



C3 pav. Hematoporfirino, chlorino e₆ ir aliuminio ftalocianino tetrasulfonato sugerties spektrai (Rotomskis *et al.* 2002: 278)

Pirmos kartos sensibilizatoriai

Klinikiniam gydymui pirmosios kartos sensibilizatoriai – hematoporfirinas ir jo dariniai – pradėti taikyti išnaudojant jų gana selektyvų kaupimąsi įvairių rūšių hiperproliferuojančiuose audiniuose. Hp dariniai, turintys savyje daug oligomerinių frakcijų, navikiniame audinyje kaupiasi kur kas geriau už gryną Hp. Tačiau šios frakcijos beveik ne fluorescuoja, jų tripletų ir singuletinio deguonies generavimo kvantiniai našumai maži. Šiuo metu kol kas vienintelis klinikiniam gydymui naudojamas fotosensibilizatorius fotofrinas II (FFII) yra specifiniu būdu apdorotas Hp ir pasižymi visiems pirmosios kartos sensibilizatoriams būdingais trūkumais.

Nevienalytė cheminė sudėtis (monomeriniu ir oligomerinių frakcijų mišinys) apsunkina sensibilizacinių savybių ir selektyvumo kontrolę *in vivo*. Monomerai ir agregatai turi skirtingus tripletų ir singuletinio deguonies generavimo kvantinius našumus. FFII oligomeriniai komponentai yra hidrofobiškesni ir lengviau prasiskverbia pro ląstelių membranas, tačiau jų tripletinių būsenų gyvavimo trukmės trumpos ir jie silpnai generuoja singuletinį deguonį.

Kadangi FFII ir kitų pirmosios kartos sensibilizatorių sugerties juostos ties 630 nm intensyvumas mažas ($\epsilon - 3 \times 10^4$), jų fotosužadinimo tikimybė irgi nedidelė. Todėl pakankamam fototerapiniam atsakui gauti tenka naudoti gana dideles sensibilizatoriaus dozes (FFII 2–5 mg/kg). Kai kuriuose organuose, pavyzdžiui, kepenyse ir blužnyje, susikaupus dideliems sensibilizatoriaus kiekiams, galimas ilgalaikis toksinis poveikis.

Kaupimasis navikiniame audinyje nepakankamai selektyvus. Didžiausias kaupimosi selektyvumas nustatytas smegenyse, nes porfirinai nepereina kraujo ir smegenų barjero, tačiau kitose organizmo vietose šis selektyvumas daug mažesnis ir dėl to išlieka pavojus FNT metu pažeisti aplinkinius sveikus audinius. Šie sensibilizatoriai ilgai (iki 2 mėnesių) išbūna susikaupę odoje, dėl to pacientai turi vengti šviesos.

Naujų, neturinčių minėtų trūkumų, junginių poreikis stimulavo antrosios kartos fotosensibilizatorių paieškas (Rotomskis *et al.* 2002: 278).

Antros kartos fotosensibilizatoriai

Antros kartos sensibilizatoriai sugeria 650–850 nm bangų ilgio šviesą. Siekiant išvengti pirmosios kartos sensibilizatoriams būdingų trūkumų, antrosios kartos sensibilizatoriai pirmiausia yra homogeninės, žinomos struktūros medžiagos. Kai gerai žinoma sensibilizatoriaus struktūra, tampa daug lengviau atlikti toksikologinius tyrimus, paaiškinti struktūros ir poveikio mechanizmo ryšius, sensibilizatoriaus pernešimo organizme kelius, judėjimą plazmoje ir per membranas, viduląstelinį pasiskirstymą, sąveikas su ląstelės organelėmis.

Klinikiniu požiūriu, palyginti su kitais, daugiausia privalumų turi porfirinines kilmes junginiai. Jų mažas sisteminis toksiškumas, metabolizmo organizmuose metu neišsiskiria kenksmingų produktų. Porfirinai turi sugerties juostą ilgabangėje matomosios spektro srities pusėje (>600 nm) ir todėl gali būti sužadinti raudona šviesa, kuri giliau prasiskverbia į audinius, nes ją silpniau sugeria endogeniniai chromoforai. Raudona šviesa, prasiskverbianti į audinius iki kelių milimetrų gylio, nėra kenksminga, jei audinys nesensibilizuotas (Rotomskis *et al.* 2002: 278).

Trečios kartos fotosensibilizatoriai

Trečiosios kartos sensibilizatoriai – tai antrosios kartos sensibilizatorių dariniai, gaunami sujungiant juos su biomolekulėmis, padedančiomis sensibilizatoriui selektyviai pasiekti taikinius navikiniame audinyje. Manoma, kad navikinės ląstelės turi tik joms būdingų antigenų: prijungus fotosensibilizatoriaus molekules prie tuos antigenus atpažįstančių monokloninių antikūnų, jos selektyviai patenka į navikinį audinį ir gali jį sensibilizuoti (Rotomskis *et al.* 2002: 278).

C1. lentelė. Pirmosios (I), antrosios (II) ir trečiosios (III) kartos fotosensibilizatorių charakteristikų palyginimas

Palyginamas rodiklis	Efektas		
	I	II	III
Sintezė			
Gana nebrangi ir nelabai sudėtinga	Taip (+)	Dažniausiai (+)	Ne
Struktūros homogeniškumas	Ne	Taip (+)	Taip (+)
Savybės tirpale			
Ilgabangė šviesos sugertis	Ne	Taip (+)	Taip (+)
Didelis sugerties koeficientas	Ne	Taip (+)	Taip (+)
Didelis sensibilizacinis aktyvumas	Taip (+)	Taip (+)	Taip (+)
Didelis stabilumas:			
fotooksidacinis	Taip	Taip ir ne (+)	Taip ir ne (+)
tamsinis	Taip	Taip (+) ir ne	Taip (+) ir ?
Savybės in vitro ir in vivo			
Greitas kaupimasis navike	Taip(+)	Taip (+)	?
Selektyvus kaupimasis navike	Ne	Ne	Taip (+)
Fotodinaminis aktyvumas	Taip (+)	Taip(+)	Taip(?)
Patvarumas in vivo	Taip	Taip ir ne (+)	?
Platus taikymo spektras	Taip (+)	Taip (+)	?