

УДК615,849.19:015.2:615.263.03:616.65-007.64

Гейниц А.В.¹, Сорокатый А.Е.², Ягудаев Д.М.², Трухманов Р.С.²**Фотодинамическая терапия. История создания метода и ее механизмы**

Geinitz A.V., Sorokaty A.E., Yagudajev D.M., Trukhmanov R.S.

Photodynamic therapy. The history and mechanisms of its action¹ ФГУ «ГНЦ лазерной медицины Росздрава», г. Москва;² Городская клиническая больница № 51, г. Москва

Цель: провести ретроспективный анализ развития метода фотодинамической терапии (ФДТ) для обоснования рабочей гипотезы о его механизмах.

Обсуждение: метод ФДТ основан на фотохимической реакции с включением триггерного механизма активации синглетного кислорода при применении различных фотосенсибилизаторов и лазерного света. Приведена классификация и особенности действия фотосенсибилизаторов первого и второго поколения. Дан анализ современных фотосенсибилизаторов, применяемых в России (например, Фотодитазина). Обсуждается природа избирательного действия фотосенсибилизаторов, их влияние на деструкцию опухоли и механизмы фотодинамической реакции.

Заключение: анализ литературы по ФДТ показывает, что нередко встречаются противоречивые данные при описании механизмов действия ФДТ, отсутствуют работы, систематизирующие процессы, происходящие при указанном воздействии. Данный обзор является первой попыткой выработать рабочую гипотезу, описывающую процессы, протекающие в тканях при ФДТ.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, исторический обзор

Purpose: The present review is an attempt to make a retrospective analysis of photodynamic therapy technique (PDT) which is a kind of chemotherapy based on photochemical reaction the trigger of which is oxygen activated with different photosensitizer and laser light. It is also an attempt to formulate a working hypothesis which describes processes taking place in tissues under PDT.

Discussion: The authors discuss photosensitizers of the first and second generation, their class-groups and peculiarities of action. They also analyze modern photosensitizers developed in Russia (for example, Photoditazin).

The article describes mechanisms of photosensitizer selectivity, tumour destruction and mechanisms taking place after photodynamic reaction.

Conclusion: While analyzing literature on PDT one can find controversial data; there is no works systematizing processes developing after PDT. Thus, the authors have made an attempt to fill this gap.

Key words: photodynamic therapy, review

История создания метода фотодинамической терапии (ФДТ)

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является разновидностью химиотерапии, основанной на фотохимической реакции, катализатором которой является кислород, активированный фотосенсибилизатором (ФС) и воздействием лазерного излучения.

Классическое определение ФДТ было дано Е.Ф. Странадко [1], который рассматривает ФДТ как метод локальной активации накопившегося в опухоли фотосенсибилизатора видимым красным светом, что в присутствии кислорода тканей приводит к развитию фотохимической реакции, разрушающей опухолевые клетки.

Впервые фотодинамический эффект был описан О. Raab в лаборатории Н. von Tarreiner в Мюнхенском университете в 1900 г. [2]. Было доказано, что при освещении солнечным светом в присутствии акридинового и некоторых других красителей парамедии погибают, в то время как при освещении светом в отсутствие красителя либо с красителем в темноте парамедии выживают. Термин фотодинамическая реакция был введен Н. von Tarreiner в 1904 г. для описания специфической фотохимической реакции, которая приводит к гибели биологических систем в присутствии света, красителя, поглощающего световое излучение, и кислорода [3].

Применение фотодинамического эффекта в онкологии берет свое начало с работы А. Policard [4], в которой было показано, что при облучении ультрафиолетом некоторые злокачественные опухоли человека флуоресцируют в оранжево-красной области спектра. Данное явление объясняли наличием в опухолях эндогенных порфиринов. Позднее это было подтверждено на экспериментальных опухолях, которые начинают флуоресцировать в красной области спектра, если животным предварительно ввести гематопорфирин [5].

Современная эпоха применения ФДТ в онкологии началась с публикаций R. Lipson в 60-х годах XX столетия, в которых было показано, что после внутривенной инъекции смеси производных гематопорфирина (HrD) злокачественные опухоли визуализируются за счет характерного флуоресцентного излучения избирательно накопленных порфиринов [6, 7]. В 1966 г. было проведено флуоресцентное детектирование и первое фотодинамическое лечение пациентки с раком молочной железы [8]. В 1976 г. HrD был впервые успешно применен в США для лечения рака мочевого пузыря. В результате ФДТ, проведенной через 48 ч после внутривенного введения производного гематопорфирина, исследователи наблюдали селективный некроз рецидивирующей папиллярной опухоли мочевого пузыря, нормальная слизистая при этом не была повреждена [9].

В 1978 г. T.J. Dougherty et al. [10] при лечении методом ФДТ 113 кожных и подкожных злокачественных опухолей описали развитие частичного или полного некроза в 111 наблюдениях. И если для проведения ФДТ в данной работе был использован ламповый источник света с системой фильтров, то уже в 1980 г. впервые было применено воздействие лазерным излучением длиной волны 630 нм [11].

С начала 80-х гг. ФДТ стали применять в лечении эндобронхиального рака [12], опухолей головы и шеи [13], пищевода [14–16]. J. Mc Caughan et al. впервые использовали фотодинамическую терапию для разрушения хороидальной меланомы [16, 17].

Фотосенсибилизаторы первого поколения

В 1984 г. T.J. Dougherty et al. [18] были проведены исследования по выделению активной фракции HpD. Очищенная путем частичного удаления мономеров смесь мономеров, димеров и олигомеров гематопорфирина получила коммерческое название Фотофрин. Данный препарат стал первым и наиболее широко применяемым фотосенсибилизатором (ФС) для ФДТ злокачественных опухолей.

В 1993 г. фотофрин был разрешен для клинического применения при лечении рака мочевого пузыря в Канаде [19, 20], в 1997 г. в Голландии и Франции для ФДТ обструктивных опухолей пищевода и легких, Германии и Японии для лечения рака легкого, пищевода, желудка и шейки матки и в США – рака пищевода [21]. В 1998 г. в США было дано разрешение на применение фотофрина для ФДТ рака легкого.

Отечественным налогом фотофрина является препарат фотогем, разработанный в МАТХТ им. Менделеева. Клинические испытания, начатые в 1992 г., показали его высокую эффективность [22].

Фотофрин (США), фотогем (Россия), а также аналогичный препарат фотосан (Германия) относятся к фотосенсибилизаторам первого поколения. Для ФДТ с препаратами на основе производных гематопорфирина применяют лазерное излучение с длиной волны 628–632 нм, при этом глубина фотоиндуцированных некрозов не превышает 1 см. Дозы световой энергии существенно варьируют и зависят от размеров и локализации опухолевого поражения и составляют от 50 до 500 Дж/см².

Наряду с высокой терапевтической активностью эти препараты обладают рядом существенных недостатков, к которым относят, прежде всего, выраженный фототоксический эффект. U.O. Nseyo et al. при анализе 1009 клинических случаев применения фотофрина отмечали у пациентов изменение цвета кожных покровов. Кожа приобретала зеленовато-желто-коричневый или красно-коричневый оттенки. При взаимодействии с солнечным светом образовывалась гиперпигментация, сохраняющаяся до нескольких месяцев. У пациентов, незадолго до ФДТ проходивших курс химиотерапии с доксорубицином, кожа приобретала серо-голубой оттенок. За редким исключени-

ем, когда кожная реакция сохранялась до 6 мес., у большинства пациентов для предотвращения фототоксических реакций было достаточно сохранения темного режима в течение 1 мес. [20]. Однако, как подчеркивают многие авторы, следует признать, что неудобства, вызванные временной кожной фоточувствительностью, не сравнимы с побочными эффектами при химио- и лучевой терапии.

По имеющимся данным, помимо ткани опухолей и кожи в высоких концентрациях препарат задерживается в клетках ретикулоэндотелиальной системы, печени, почках, селезенке и воспалительных тканях [23, 24].

Фотосенсибилизаторы второго поколения

В течение последних 10–15 лет клинические испытания прошли многие ФС второго поколения. В основном это соединения из классов хлоринов, бактериохлоринов, фталоцианинов и др. [25].

Хлорины: Пурлитин (Purlytin, SnET2, США) является этиопурпурином селена, разрешенным в США для лечения кожных метастазов рака молочной железы и саркомы Капоши у ВИЧ-инфицированных пациентов [26].

Лютекс (Lu-tex, тексафирин лютеция, США) применяют для лечения злокачественных поражений кожи: метастазов рака молочной железы, меланомы, саркомы Капоши, базально-клеточного и плоскоклеточного рака кожи [21, 28]. Отличительной особенностью препарата «Лютекс» является высокая селективность его накопления в опухолях [29].

Фоскан (Foscan, Германия) является препаратом, разрешенным к применению в Европе для лечения опухолей головы и шеи. На сегодняшний день он является наиболее сильным ФС из всех, описанных в научной литературе. Для ФДТ с препаратом «Фоскан» требуются минимальные дозы – 0,1–0,15 мг/кг массы тела и энергии света – 10–20 Дж/см² при длине волны 652 нм. Следует отметить, что при использовании Фоскана отмечались случаи развития стеноза трахеи и бронхов, эзофаготрахеальных фистул, перфораций пищевода. В то же время препарат достаточно быстро выводится из организма, кожная токсичность наблюдается в течение 1 недели [30, 31].

Фталоцианины. В ГУ НИОПИК (Москва, 1994 г.) был разработан и прошел клинические испытания фотосенсибилизатор нового поколения Фотосенс, являющийся сульфированным фталоцианином алюминия, который применяют для лечения злокачественных опухолей различных локализаций [32]. Данный препарат высокоактивен и вызывает выраженную деструкцию опухолей при воздействии лазерным излучением с длиной волны 670–675 нм. Фотосенс длительно задерживается в тканях пациентов, что позволило разработать методику пролонгированной фотодинамической терапии [28].

Необходимо отметить, что перечисленные фотосенсибилизаторы не полностью отвечают требованиям, предъявляемым к препаратам данной группы. Считается, что «оптимальный ФС» должен быстро выводиться из организма пациентов, иметь высокое поглощение в инфракрасном диапазоне спектра (700–900 нм), однородный химический состав и высокую селективность накопления в опухолевых тканях. Препарат также не должен быть фототоксичным в терапевтических дозах.

Во многом указанным требованиям соответствует фотосенсибилизатор Фотодитазин. Исходным сырьем для его производства является микроводоросль – *Spirulina platensis*. Препарат создан на основе производных хлорофилла «А», обладает свойствами и характеристиками, существенно отличающимися от наиболее известных зарубежных и отечественных аналогов. Обладает мощной полосой поглощения в длинноволновой красной области спектра λ_{max} 662 нм, где биоткани обладают большим пропусканием и флюоресценцией в полосе 660–680 нм (по полуширине). Фотодитазин прекрасно растворяется в воде, не образуя агрегированных форм, что характерно для производных гематопорфирина. Способность Фотодитазина связываться с клеточными мембранами опухолевой ткани обуславливает его высокую фотодинамическую активность. При введении препарата в организм максимум накопления в опухоли наступает через 1,5–2 ч при индексе контрастности по отношению к окружающей нормальной ткани более 10 и практически полном выведении из организма в течение 28 ч [33].

Селективность накопления фотосенсибилизаторов в опухолевых тканях

К сожалению, в настоящее время механизмы, лежащие в основе селективного накопления ФС в опухолях, до конца не ясны. При введении фотосенсибилизатора отмечают его накопление во всех тканях организма [34, 34], однако большей тропностью отличаются опухолевые ткани. Это связано с наличием в опухолях большего числа рецепторов, чувствительных к низкомолекулярным белкам [36]. Более низкой по сравнению с нормальными тканями рН опухоли и особенностями ее стромы, такими, как большой объем интерстициального пространства, повышенная проницаемость сосудов, нарушенный лимфатический дренаж, большое количество вновь синтезированного коллагена, который связывает порфирины [37], и большое количество липидов, имеющих сильное сродство к липофильным красителям [38]. При этом тропность фотосенсибилизаторов к неопластическим тканям возрастает с увеличением степени гидрофобности молекулы ФС [39, 40]. В конечном итоге повышенное накопление фотосенсибилизатора приводит к тому, что клетки опухоли поглощают большее количество световой энергии, чем нормальные ткани.

Механизмы фотодинамической терапии

Механизм фотодинамической терапии сложен и до конца не изучен. Анализируя данные литературы, посвященные рассмотрению механизмов ФДТ, можно условно выделить процесс фотодинамического эффекта или фотодинамической реакции и процессы, происходящие в опухоли после завершения фотодинамической реакции, то есть процесс разрушения непосредственно ткани опухоли.

Известно, что основную роль в ФДТ играет так называемый синглетный или активный кислород, который образуется в молекулах липидов и белков мембран клеток и внутриклеточных органелл при воздействии на них квантом света [41]. При этом синглетный кислород разрывает атомарные связи с другими атомами, входящими в состав молекулы, и начинает поступательное движение, за время около 1 пс продвигаясь на расстояние не более 50 А [41]. При этом происходит разрыв цепочки молекулы, ее разрушение с образованием свободных радикалов и повреждением клеточных мембран, происходящих в течение нескольких минут после начала облучения лазером [42–45].

Молекула фотосенсибилизатора при поглощении кванта света также переходит в синглетное и в более долгоживущее триплетное состояние. При этом возникает резонанс, усиливающий фотодинамическую реакцию, или находящаяся в триплетном состоянии молекула ФС передает энергию молекуле кислорода, переводя ее в синглетное состояние (46). Возбужденные молекулы кислорода и ФС возвращаются в исходное состояние и способны вступать в химические реакции. Весь цикл может быть запущен заново после поступления нового кванта световой энергии. После нескольких циклов ФС может фотодegradировать – «выгорать», т. е. теряет способность участвовать в фотодинамической реакции. Этот эффект называется фотобликингом [47].

Механизмы разрушения ткани опухоли.

Процессы, происходящие в ткани опухоли после фотодинамической реакции

После разрушения опухолевых клеток в результате фотодинамической реакции в тканях происходят все те процессы, которые сопровождают гибель клеток, независимо от причины, к ней приведшей. Специфической особенностью ФДТ можно отчасти считать лишь образование атомарного кислорода и свободных радикалов, частично вступающих в химические реакции с другими веществами и обуславливающих развитие биохимических реакций между вновь образованными свободными радикалами.

Оставшиеся свободные радикалы и обломки клеток удаляются через венозные и лимфатические капилляры, согласно теории Е.Н. Starling [48–53]. Включается также механизм фагоцитоза [54, 55].

Важную роль в разрушении опухоли в результате ФДТ играет так называемый сосудистый компонент. Повреждение сосудов при ФДТ впервые обнаружила

В.В. Henderson (1985 г.), она считала его основным в механизмах деструкции опухолей. Результатом фотодинамической реакции является разрушение эндотелия кровеносных сосудов, активация тромбоцитов с высвобождением тромбоксана и агрегация тромбоцитов [24], образование пристеночных и окклюзирующих тромбов, сдавление капилляров в результате интерстициального отека [56, 57]. Все вышперечисленное приводит к нарушению кровотока в ткани опухоли, вплоть до полного его прекращения, и развитием некроза.

В последние годы появились работы, утверждающие, что одним из механизмов ФД является апоптоз [58, 59]. Апоптоз, индуцированный фотоокислительными дистрессом в результате фотодинамического воздействия, был описан группой N.L. Oleinick et al. [60–62]. Получены результаты, указывающие на роль апоптоза в гибели клеток при локализации фотосенсибилизаторов в митохондриях. Однако вопрос о месте апоптоза в механизмах фотодинамической терапии остается открытым и требует дальнейшего исследования.

Еще менее изученным остается вопрос влияния иммунной системы на фотодинамическую терапию. Известно о снижении гуморального и клеточного иммунитета у больных со злокачественными новообразованиями [63]. Однако G.Canti et al. отмечено повышение гуморального и клеточного иммунитета у онкологических больных при проведении фотодинамической терапии [64].

J. Nieva et al. считают, что в защите организма при злокачественных опухолях играют роль все иммуноглобулины как эффекторные участники иммунной системы. При этом независимо от источника их антигенной специфичности они могут катализировать реакцию между синглетным кислородом и водой с образованием H_2O_2 , что открывает путь к противоопухолевой защите организма при фотодинамической терапии [65].

При анализе литературы, посвященной рассмотрению и обсуждению механизмов ФДТ, встречаются противоречащие друг другу данные и, к сожалению, отсутствуют работы, систематизирующие процессы, происходящие в результате проведения фотодинамической терапии. Представленный вниманию обзор является попыткой сформулировать рабочую гипотезу, описывающую процессы, протекающие в тканях при ФДТ.

Литература

1. Странадко Е.Ф. Исторический очерк развития фотодинамической терапии // Лазер. мед. 2002. Т. 6. Вып. 1. С. 4–8.
2. Raab O. Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien Biol. 1900; 39: 524–529.
3. Tappeiner H., Jodlbauer A. Die sensibilisierende Wirkung fluoreszierender Substanzen. Leipzig: FCW Vogel 1907.
4. Policard A. Etudes sur les aspects offerts par des tumeurs experimentales examinees a la lumiere de woods // CR Soc Biol 1924; 91: 1423–1428.
5. Figge F.H.J., Weiland G.S., Manganiello L.O. J. Cancer detection and therapy: affinity of neoplastic, embryonic, and traumatized tissues for porphyrins and metalloporphyrins. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1948; 68: 181–188.
6. Lipson R.L., Baldes E.J. The photodynamic properties of a particular hematoporphyrin derivative. Arch. Dermatol. 1960; 82: 509–516.
7. Lipson R.L., Baldes E.J., Olsen A.M. Hematoporphyrin derivative: a new aid of endoscopic detection of malignant disease. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1961; 42: 623–629.
8. Lipson R.L., Gray M.J., Baldes E.J. Hematoporphyrin derivative for detection and management of cancer. Proc. of the IXth Internat. Cancer Cong. 1966: 323.
9. Kelly J.F., Snell M.E. Hematoporphyrin derivative: a possible aid in the diagnosis and therapy of carcinoma of the bladder // J. Urol. 1976; 115: 150–151.
10. Dougherty T.J., Kaufman J.E., Goldfarb A. et al. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors. Cancer Res. 1978; 38: 2628–2635.
11. Dougherty T.J., Thoma R.E., Boyle D.G. et al. Photoradiation therapy of malignant tumors; role of the laser. In: Pratesi R., Sacchi C.A. ed. Lasers in photomedicine and photobiology. New York: Springer-Verlag, 1980: 67–75.
12. Hayata Y., Kato H., Konaka C. et al. Hematoporphyrin derivative and laser photoradiation in the treatment of lung cancer. Chest 1982; 81: 269–277.
13. McCaughan Jr. J.S., Guy J.T., Hawley P. et al. Hematoporphyrin derivative and photoradiation therapy of malignant tumors. Lasers Surg. Med. 1983; 3 (3): 199–209.
14. Hayata Y., Kato H. Laser and cancer therapy. Gan To Kagaku Ryoho. 1983; 10 (6): 1387–1394.
15. McCaughan Jr. J.S., Hicks W., Laufman L. et al. Palliation of esophageal malignancy with photoradiation therapy. Cancer. 1984; 54: 2905–2910.
16. McCaughan Jr. J.S., Williams T.E. Photodynamic therapy for endobronchial malignant disease: a prospective fourteen-year study. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1997; 114 (6): 940–946.
17. Bruce Jr. R.A. Evaluation of hematoporphyrin photoradiation therapy to treat choroidal melanomas. Lasers Surg. Med. 1984; 4 (1): 59.
18. Dougherty T.J., Potter W.R., Weishaupt K.R. The structure of the active component of hematoporphyrin derivative. In: Dorion D.R., Gomer C.J., editors. Porphyrin localization and treatment of tumors. New York: Alan R Liss Inc. 1984: 301–314
19. Dugan M., Crawford E., Nseyo U. Photodynamic therapy (PDT) after transurethral resection (TUR) for superficial papillary bladder carcinoma (SBC): a randomized trial. Proc. ASCO 1991; 10: 173.
20. Nseyo U.O., Shumaker B., Klein E.A. et al. Photodynamic therapy using porfimer sodium as an alternative to cystectomy in patients with refractory transitional cell carcinoma in situ of the bladder. J. Urol. 1998; 160 (1): 39–44.
21. Dougherty T.J., Gomer C., Henderson B., Jori G., Kessel D. et al. Photodynamic therapy [Rev.]. Cancer Inst. 1998; 90: 889–905.
22. Чиссов В.И., Скобелкин О.К. и соавт. Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика злокачественных опухолей с препаратом Фотогем // Хирургия. 1994. Т. 12. С. 3–6.
23. Henderson B.W., Fingar V.H. Relationship of tumor hypoxia and response to photodynamic treatment in an experimental mouse tumor. Cancer Res. 1987; 47: 3110–3114.
24. Henderson B.W., Bellnier D.A. Tissue localization of photosensitizers and the mechanism of photodynamic tissue destruction [discussion 125–30]. Ciba Found Symp. 1989; 146: 112–125.
25. Миронов А.Ф. Разработка сенсibilизаторов второго поколения на основе производных хлорофилла // Рос. хим. журнал. 1998. Т. XLII. № 5. С. 23.
26. Kaplan M.J., Somers R.G., Greenberg R.H. et al. Photodynamic therapy in the management of metastatic cutaneous adenocarcinomas: case reports from phase I/II studies using tin ethyl etiopurpurin (SnET2). J. Surg. Oncol. 1998; 67 (2): 121–125.

27. Rocklin G.B., Kelly H.G., Anderson S.C. et al. Photodynamic therapy of rat endometrium sensitized with tin ethyl etiopurpurin. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 1996; 3 (4): 561–570.
28. Сухин Д.Г. Разработка методики пролонгированной фотодинамической терапии: Дисс. ... канд. мед. наук. 2004.
29. Renschler M., Yuen A., Panella T. Photodynamic therapy trials with Lutetium Texaphyrin. *Photochem Photobiol.* 1997; 65: 475.
30. Muller S., Walt H., Dobler-Girdziunaite D. et al. Enhanced photodynamic effects using fractionated laser light. *J. Photochem. Photobiol. B.* 1998; 42 (1): 67–70.
31. Veenhuizen R.B., Ruevekamp M.C., Oppelaar H. et al. Foscan mediated photodynamic therapy for a peritoneal-cancer model: drug distribution and efficacy studies. *Int. J. Cancer* 1997; 73 (2): 230–235.
32. Соколов В.В., Странадко Е.Ф., Жаркова Н.Н. и др. Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей основных локализаций с препаратами фотогем и фотосенс (результ. 3-летних наблюдений) // *Вопр. онкол.* 1995. Т. 41. № 2. С. 134–138.
33. Гельфонд М.Л., Арсеньев А.И., Барчук А.С. Фотодинамическая терапия с Фотодитазином в комбинированном лечении трахеобронхиального рака и рака пищевода // *Рос. биотерапевт. ж-л.* 2004. Т. 3. № 2. С. 49–50.
34. Boyle R.W., Dolphin D. Structure and biodistribution relationships of photodynamic sensitizers. *J. Photochem. Photobiol.* 1996; 64: 469–485.
35. Hamblin M.R., Newman E.L. On the mechanism of the tumour-localising effect in photodynamic therapy. *J. Photochem. Photobiol. B.* 1994; 23: 3–8.
36. Jori G., Reddi E. The role of lipoproteins in the delivery of tumour-targeting photosensitizers. *Int J. Biochem.* 1993; 25 (10): 1369–1375.
37. Musser D.A., Wagner J.M., Weber F.J., Datta-Gupta N. The binding of tumor localizing porphyrins to a fibrin matrix and their effects following photoirradiation. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1980; 28: 505–525.
38. Freitas I. Lipid accumulation: the common feature to photosensitizer-retaining normal and malignant tissues [news]. *J. Photochem. Photobiol. B.* 1990; 7: 359–361.
39. Kessel D. HPD: structure and determinants of localization. In: Kessel D., edit. *Photodynamic therapy of neoplastic diseases.* Boca Raton: CRC Press, 1990: 1–14.
40. Kessel D., Luo Y., Deng Y. et al. The role of subcellular localization in initiation of apoptosis by photodynamic therapy. *J. Photochem. Photobiol.* 1997; 65 (3): 422–426.
41. Толстых П.И., Клебанов Г.И., Шехтер А.Б. и др. Антиоксиданты и лазерное излучение в терапии ран и трофических язв. М.: ЭКО, 2002. С. 13.
42. Moan J., Pettersen E.O., Christensen T. The mechanism of photodynamic inactivation of human cells in vitro in the presence of haematoporphyrin. *Brit. J. Cancer.* 1979; 39: 398–407.
43. Moan J., McGhie J., Jacobsen P.B. Photodynamic effects on cells in vitro exposed to hematoporphyrin derivative and light. *J. Photochem. Photobiol.* 1983; 37: 599–604.
44. Moan J., Christensen T. Cellular uptake and photodynamic effect of hematoporphyrin. *J. Photobiophys. Photobiophys.* 1981; 2: 291–299.
45. Specht K.G., Rodgers M.A. Depolarization of mouse myeloma cell membranes during photodynamic action. *J. Photochem. Photobiol.* 1990; 51: 319–324.
46. Красновский А.А. мл. Фотодинамическое действие и синглетный кислород. М.: Биофизика, 2004. Т. 49. № 2. С. 305–321.
47. McCaughan Jr. J.S. Photodynamic therapy. *Drugs and Aging.* 1999 July; 15 (1): 49–68.
48. Жданов Д.А. Общая анатомия и физиология лимфатической системы. Л.: «Медгиз», 1952. 324 с.
49. Горшков С.З., Караванов Г.Г. Слоновость. – М.: Медицина, 1972. С. 15–17.
50. Courtice F.C. Lymph flow in the lunge. *Brit. Med. Bull.* 1963; 19: 76–79.
51. Starling E.H. The fluids of the body. The Herter Lectures. W.T. Keener and Co. Chicago. 1909.
52. Taylor A.E., Gibson W., Granger H.J., Guyton A.C. Review in lymphology. The Intraction between Intracapillary and Tissue Forces in the Overall Regulation of Interstitial Fluid Volume. *Lymphologie.* 1973; 6: 192–208.
53. Левин Ю.М. Прорыв в эндозкологическую медицину. – М.: ООО «Цербинская типография», 2006. – 199 с.
54. Gough M.J., Melcher A.A., Ahmed A. et al. Macrophages orchestrate the immune response to tumor cell death // *Cancer Res.* 61: 7240–7247 (2001).
55. Reiter I., Krammer B., Schwamberger G. Gutting edge: differential effect of apoptotic versus necrotic tumor cell on macrophage anti tumor activities. *J. Immunol.* 163: 1730–1732 (1999).
56. Fingar V.H., Siegel K.A., Wieman T.J., Doak K.W. The effects of thromboxane inhibitors on the microvascular and tumor response to photodynamic therapy. *J. Photochem. Photobiol.* 1993; 58: 393.
57. Fingar V.H., Wieman T.J., Doak K.W. Role of thromboxane and prostacyclin release on photodynamic therapy induced tumor destruction. *Cancer Res.* 1990; 50: 2599–2603.
58. Kerr J.F., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Brit. J. Cancer.* 1972; 26: 239–257.
59. Vaux D.L., Strasser A. The molecular biology of apoptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996; 93: 2239–2244.
60. Oleinick N.L., Morris L., Varnes M.E. The peripheral benzodiazepine receptor in photodynamic therapy with the phthalocyanine photosensitizer Pc4. *J. Photochem. and Photobiol.* 2002; 75 (6): 652–661.
61. Agarwal R., Korman N.J., Mohan R.R. et al. Apoptosis is an early event during phthalocyanine photodynamic therapy-induced ablation of chemically induced squamous papillomas in mouse skin. *J. Photochem Photobiol.* 1996; 63 (4): 547–552.
62. Zaidi S.I., Oleinick N.L., Zaim M.T. et al. Apoptosis during photodynamic therapy-induced ablation of RIF-1 tumors in C3H mice: electron microscopic, histopathologic and biochemical evidence. *J. Photochem. Photobiol.* 1993; 58 (6): 771–776.
63. Якубовская Р.И., Немцова Е.Р. и др. Влияние фотодинамической терапии на состояние иммунной системы и антиоксидантного статуса у онкологических больных // *Рос. онкол. ж-л.* 1997. № 2. С. 27–32.
64. Canti G., De Simone A., Korbelik M. Photodynamic therapy and the immune system in experimental oncology. *J. Photochem. Photobiol.* 2002; 1: 79–80.
65. Nieva J., Wentworth P. Jr. The antibody-catalyzed water oxidation pathway – a new chemical arm to immune defense? *Trends. Biochem. Sci.* 2004; 29 (5): 274–278.

Поступила в редакцию 29.11.2006 г.