

## ОБЗОРЫ.

---

УДК 541.14 + 541.15

© Коллектив авторов

### ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ СРЕДИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И ЭКСТРАКТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

Е.Л.ЛОЗОВСКАЯ, И.В.БОЛЬШАКОВА, Е.Н.МАКАРЕЕВА, И.И.САПЕЖИНСКИЙ

Институт биохимической физики им. Н.М.Эмануэля РАН

117977 Москва, ул. Косыгина, 4.

Факс: (095) 137-4101. Эл. почта: chembio@glas.apc.org

Обзор посвящен исследованиям фотосенсибилизирующих свойств лекарственных средств, включая растительные экстракты. При воздействии света в УФ- и видимой области спектра на организм человека некоторые лекарственные препараты способны провоцировать фототоксические и фотоаллергические реакции. Выявление и изучение потенциально опасных фотосенсибилизаторов является актуальной задачей в связи с меняющейся фотоэкологической обстановкой.

**Ключевые слова:** ультрафиолет, фотосенсибилизация, фототоксичность, фотоаллергия, лекарства, экстракты лекарственных растений, хемилюминесценция.

#### Полезное и вредное воздействие ультрафиолета.

Оптическое излучение по своему воздействию на человека является одним из важнейших факторов окружающей среды. Оно может оказывать как положительное, так и отрицательное воздействие на организм. УФ-излучение принято делить на три диапазона: УФ-А (320-400 нм), УФ-В (280-320 нм), УФ-С (<280 нм). Полезные эффекты УФ и видимого света широко используются в медицине (фототерапия рахита, УФ-терапия псориаза и других кожных болезней, фототерапия, лечение гипербилирубинемии новорожденных, фотодинамическая терапия опухолей).

Однако, УФ-излучение может выступать и в качестве патогенетического фактора. В этой связи особую озабоченность вызывает увеличение интенсивности ультрафиолета из-за глобального уменьшения содержания озона в стратосфере вследствие антропогенного загрязнения атмосферы [1]. В последнее десятилетие достаточно часто сообщается об образовании "озоновых дыр" над Антарктидой, Новой Зеландией, Чили, центральными районами России, Сибирью. Предполагается, что разрушение озонового слоя будет происходить, по крайней мере, в течение ближайших 70 лет [2]. Уменьшение концентрации озона приведет к увеличению на несколько порядков интенсивности УФ-облучения короче 300 нм и к сдвигу коротковолновой границы пропускания света в область 260-290 нм [3]. У человека это приведет к увеличению фотоповреждений глаз и кожи (фотокератиты, катаракта, эритема, старение и рак кожи), к подавлению клеточного иммунитета [3-6]. При этом вид и степень фо-

топовреждения определяется спектром действия и биологически эффективной дозой УФ-излучения [7]. Недавно показана прямая зависимость между смоделированной толщиной озонового слоя и повреждением спор *Bacillus subtilis* [8]. В этих экспериментах биологическое действие солнечного излучения исследовали на борту космического корабля "Шатл" за пределами земной атмосферы. Различную толщину озонового слоя (нормальную, чрезмерную и истощенную) моделировали с помощью светофильтров.

Истощение озонового слоя и, как следствие, увеличение интенсивности УФ-В излучения, опасного для здоровья человека, вызвало развитие большого количества разнообразных методик, позволяющих измерять солнечную УФ-радиацию [9-12]. Разработаны индивидуальные дозиметры на основе фоточувствительных полисульфоновых пленок или пластинок из поликарбоната, имеющие максимальную чувствительность в УФ-В области. Для более полного учета спектра действия УФ-света на организм применяют биологические дозиметры на основе урацила, бактериофагов или бактерий.

Вредное воздействие ультрафиолета может проявляться как непосредственно после облучения (эритема, солнечный ожог, конъюнктивит), так и накапливаться в организме. Из хронических эффектов УФ-облучения кожи наиболее опасен канцерогенез. Возникновение многих доброкачественных и злокачественных опухолей человека связывают с избыточным УФ-облучением. Из расчетов следует, что уменьшение концентрации озона на 1% в год приведет к увеличению случаев рака кожи на 2% и катаракты на 0,5% [6, 13-14]. Наиболее аргументирована причастность экологического УФ-излучения к возникновению карцином и сарком. Согласно прогнозам, если люди не изменят свои привычки относительно одежды и пребывания на солнце, то истощение озонового слоя на 10% приведет к увеличению случаев образования карцином на 16-18%, а меланом - на 19% у мужчин и на 32% у женщин (расчет произведен для Норвегии) [5].

В основе эффектов, вызываемых оптическим излучением, лежат фотохимические превращения биомолекул. Это может происходить как прямым путем (молекула данного соединения сама поглощает свет и за счет энергии возбуждения химически модифицируется), так и косвенным - с участием фотосенсибилизатора. В роли фотосенсибилизаторов могут выступать как эндогенные (витамины, метаболиты), так и экзогенные вещества. Некоторые фотосенсибилизаторы в сочетании со световым облучением обладают лечебным действием. Например, порфирины используются в фотодинамической терапии рака, комбинированное воздействие псораленов и УФ-А излучения (ПУФА-терапия) - при лечении псориаза, витилиго, гнездовой плешивости. При использовании фотосенсибилизаторов в лечебных целях могут возникнуть побочные эффекты. Снизить вредное действие сенсибилизаторов помогает их направленная доставка к больным клеткам. Однако, часть молекул лекарственного сенсибилизатора попадает не по назначению, что приводит к повреждению здоровых клеток.

Кроме того, побочное фотосенсибилизирующее действие могут оказывать и другие лекарственные средства, а также метаболиты, пищевые красители, препараты растительного происхождения и т.д. В связи с этим важной задачей является скрининг веществ, поглощающих свет в УФ и видимой области и являющихся потенциально опасными фотосенсибилизаторами.

В первичных фотореакциях могут повреждаться важные биомакромолекулы. Повреждение ДНК ведет к клеточной гибели или к мутации и, как следствие, к образованию опухолей. Фотореакции с белками и липидами (составной частью мембраны) могут привести к гибели клетки либо вызвать иммунный ответ, который в конечном счете приведет к аллергии. Помимо макромолекул мишенью первичных фотореакций могут быть малые эндогенные молекулы (например, глутатион, играющий важную роль в клеточной защите).

Существуют разные способы защиты от вредного действия УФ-излучения. Наиболее простыми защитными средствами являются верхняя одежда и солнцезащитные очки. Для

защиты открытых участков тела используются кремы и мази с экранирующим и отражающим действием. Такие кремы содержат УФ-абсорберы - вещества, которые эффективно поглощают ультрафиолет и рассеивают его энергию во внутримолекулярных диссипационных процессах. Обычно это производные *п*-аминобензойной кислоты, оксибензофенона, салициловой кислоты и фенилбензимидазола. Также используют УФ-абсорберы неорганического строения такие, как окись цинка и двуокись титана. Применение *п*-аминобензойной кислоты в качестве экранирующего агента в последнее время значительно уменьшилось в связи с появившимися сообщениями о том, что она фотосенсибилизирует генотоксичность, мутагенез и фотоаллергию. Обнаружено, что *п*-аминобензойная кислота генерирует синглетный кислород, который, по-видимому, приводит к некоторым побочным эффектам при использовании экранирующих кремов, содержащих данное соединение [15]. Подобные данные имеются и относительно фенилбензимидазола [16], который фотосенсибилизирует превращения ДНК через образование синглетного кислорода.

Следующий шаг к снижению фотоповреждений кожи и глаз - это химическая защита, т.е. перехват активных продуктов фотолиза различными веществами (антиоксидантами). Активными фотопродуктами являются триплетные возбужденные состояния фотосенсибилизаторов, супероксидный анион-радикал кислорода  $O_2^{\cdot-}$ , синглетный кислород  $^1O_2$ , свободные и пероксидные радикалы компонентов клетки (белков, нуклеиновых кислот, липидов), различные пероксиды. Эффективным тушителем синглетного кислорода является  $\beta$ -каротин. Среди известных акцепторов свободных радикалов - аскорбиновая кислота, рутин, кверцетин,  $\alpha$ -токоферол. При применении  $\alpha$ -токоферола (витамина Е) необходимо учитывать то, что он нестабилен и поэтому в состав кремов обычно вводятся его эфиры. В недавней работе было показано, что лекарственная форма имеет важное значение при защите от фотоповреждений [17]. Оказалось, что  $\alpha$ -токоферол ацетат и  $\alpha$ -токоферол сукцинат могут усиливать фотоканцерогенез.

#### **Процессы фотосенсибилизации и методы их исследования.**

##### **Фототоксичность, фотоаллергия.**

Лекарственная фотосенсибилизация включает фототоксические и фотоаллергические реакции, причем фототоксичность встречается значительно чаще. Фототоксичность обычно проявляется в виде реакции, которая возникает в промежутке от нескольких минут до нескольких дней после первоначального воздействия препарата и света соответствующей длины волны, и внешне напоминает солнечный ожог. Эта реакция чаще всего наблюдается у большинства людей, которые подверглись данному воздействию, и не является иммунным ответом. Фотоаллергия, как правило, проявляется в виде экземных дерматитов, которые возникают через неделю и больше после первоначального воздействия лекарства и света. Только у отдельных пациентов наблюдается такой иммунный ответ.

Разнообразие и количество фототоксических соединений велико. В тоже время исследований по этому вопросу мало. В связи с этим связь между структурой вещества и его фотореакционной способностью в настоящее время далека от понимания.

Изучение молекулярных процессов, которым подвергаются фототоксические соединения после поглощения УФ или видимого света, необходимо для того, чтобы понять, какие части молекулярной структуры вызывают нежелательный фотобиологический эффект. Такие данные могли бы дать возможность изменять молекулярную структуру лекарств и других ксенобиотиков таким образом, чтобы фототоксичность снижалась, а желаемые свойства оставались. Эта цель может быть достигнута при объединении данных, полученных *in vivo* и *in vitro*. Таким образом, предлагается проводить исследование фотореакционной способности фототоксичных соединений и их структурных аналогов в несколько этапов [18]: 1) *in vitro* в присутствии и отсутствие важных биомакромолекул; 2) на микробиологических

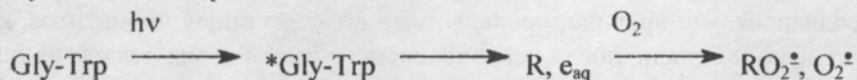


и клеточных тест-системах; 3) на экспериментальных животных и людях-добровольцах. Однако, следует учитывать, что на основе результатов, полученных при изучении 1) и 2) стадий *in vitro* довольно трудно предсказать, какие фотоиндуцированные реакции будут происходить *in vivo*. Для этого необходимо знать метаболизм, внутриклеточное распределение, количество прошедшего света (не поглощенного компонентами кожи) и, наконец, процессы репарации, посредством которых организм может реагировать на фотохимически индуцированное повреждение. В то же время, система *in vivo* слишком сложна, для того чтобы исследовать ее одну, и не может обеспечить значительного понимания без помощи исследований *in vitro*.

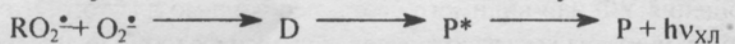
Для изучения фотосенсибилизирующих и фотозащитных свойств *in vitro* используют различные методики. Первичные фотофизические и фотохимические процессы обычно изучают методами импульсного фотолиза. При этом создается высокая концентрация короткоживущих активных частиц (триплетных возбужденных состояний молекул, свободных радикалов). Импульсные методы позволяют определять константы скорости первичных процессов с участием сенсибилизаторов и изучать влияние тушителей возбужденных состояний и акцепторов свободных радикалов. Для изучения реакций с участием свободных радикалов ( $O_2^{\cdot-}$  и  $\cdot OH$ ) применяется метод ЭПР, как правило, с использованием спиновых ловушек, которые образуют с короткоживущими радикалами достаточно долгоживущий спиновый аддукт. Для идентификации фотопродуктов используются также спектрофотометрия, спектрофлуорометрия и хроматография. Перспективным методом исследований является высокочувствительный хемилюминесцентный метод, который особенно удобен для исследования промежуточных стадий, протекающих с образованием возбужденных молекул. Для изучения фотосенсибилизирующих и фотопротекторных свойств веществ нами был разработан метод, основанный на фотохемилюминесценции пептида глицилтриптофана [19-20]. С помощью данного метода изучено около 100 лекарственных препаратов и порядка 40 экстрактов лекарственных растений. Поскольку метод является новым, мы хотим более подробно остановиться на фотохимических процессах, лежащих в его основе.

#### Исследование фотосенсибилизирующих свойств веществ методом фотохемилюминесценции глицилтриптофана.

При облучении УФ-светом растворов глицилтриптофана (Gly-Trp) происходит его фотоионизация. Получающиеся при этом гидратированный электрон и радикал Gly-Trp реагируют с кислородом, при этом образуются пероксидный радикал Gly-Trp ( $RO_2^{\cdot-}$ ) и супероксидный анион-радикал кислорода:



Результатом реакции диспропорционирования пероксидного радикала Gly-Trp и супероксида является нестабильный промежуточный продукт диоксетан (D), который распадается с образованием продуктов типа кинуренина в возбужденном состоянии ( $P^*$ ). При переходе молекулы кинуренина из возбужденного состояния в основное испускается квант света:

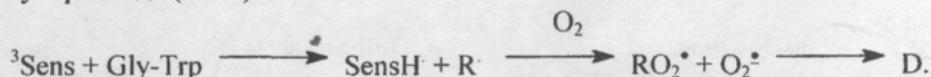


Длительность такого свечения составляет несколько десятков секунд. Спектр имеет максимум в области 460 нм. Для изучения фотосенсибилизирующих и фотопротекторных свойств веществ в термостатированную кювету помещают буферный раствор, содержащий Gly-Trp и добавки. Облучение проводят УФ-светом (или более длинноволновым в присутствии сенсибилизаторов, поглощающих в видимой области) спектра при перемешивании в течение 60 секунд. Через определенное время (1-15 секунд) раствор перекачивают в высокочувствительную фотометрическую установку и регистрируют послесвечение. Введение фотосенси-

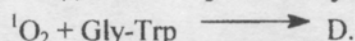


билизаторов или антиоксидантов приводит к усилению или снижению выхода хемилюминесценции, что позволяет сравнивать их эффективность в одинаковых условиях.

Хемилюминесцентный метод позволяет выяснить, какие частицы ответственны за сенсibilизацию. Фотосенсибилизированное окисление Gly-Trp может происходить либо по радикальному пути, либо через образование синглетного кислорода. В первом случае диоксетан образуется в результате реакции диспропорционирования пероксидного радикала Gly-Trp и супероксида (тип I):



Во втором случае происходит присоединение  $^1\text{O}_2$  к пептиду Gly-Trp (тип II):



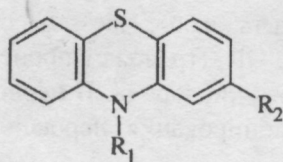
Кинетические закономерности хемилюминесценции позволяют различить эти два пути сенсibilизации, а в случае, когда имеют место оба механизма - определить их относительный вклад.

#### Основные группы фотосенсибилизаторов среди лекарственных средств.

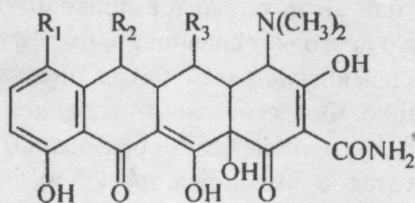
Известно, что фототоксичным действием обладают следующие классы лекарственных препаратов: фенотиазины, тетрациклины, сульфаниламиды, тиазиды, нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики на основе налидиксовой кислоты (фторхинолоны), пироксикам и многие другие [4, 18, 21-23]. Структурные формулы основных лекарств, обладающих фотосенсибилизирующими свойствами, приведены на рис. 1. Основные данные по этим группам (с перечислением наиболее сильных сенсibilизаторов) суммированы в табл. 1.

Таблица 1. Фотосенсибилизаторы среди лекарственных препаратов.

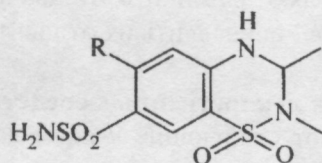
Лекарства	Механизмы фотосенсибилизации
<b>Фенотиазины</b> Хлорпромазин, тиоридазин, левомепромазин, дипразин, тиопроперазин, трифтазин и др.	Возможные механизмы фотосенсибилизированных реакций: разрыв клеточной мембраны [26]; ковалентное связывание катион-радикала с биологическими макромолекулами [27]; односторонние разрывы ДНК [28]; образование $^1\text{O}_2$ [29-30].
<b>Тетрациклины</b> Доксициклин, демеклоциклин, хлортетрациклин	Фототоксичны. Процесс протекает с участием $^1\text{O}_2$ [32]. Фотосенсибилизация односторонних разрывов ДНК включают ОН радикалы [33].
<b>Тиазиды</b> Пенфлютиазид	Кожные фотосенсибилизаторы, фотомутагенны. Наиболее фототоксичен [35].
<b>Сульфаниламиды</b>	Фототоксичны и вызывают фотоаллергию по радикальному механизму [36]. Фотоиндуцированное связывание с белками и ДНК [37].
<b>Нестероидные противовоспалительные препараты</b> Тиопрофеновая кислота, напроксен, беноксапрофен, кетопрофен, карпрофен, супрофен	Проявляют фототоксичность [38-44]. Основные механизмы фотосенсибилизации: 1) образование односторонних разрывов ДНК; 2) повреждение мембраны клетки; 3) образование фототоксичных продуктов - пероксидов; 4) образование активных промежуточных частиц таких как радикалы, $^1\text{O}_2$ и ОН.
<b>Производные нитрофурана</b> Фурагин, нитрофурантоин, фуразолидон, нитрофуран	Обладают фотосенсибилизирующей активностью [45]. В случае фурагина фотосенсибилизация происходит по радикальному пути [46]. Нитрофурантоин необратимо связывается с белками при облучении УФ-А светом [48].
<b>Фторхинолоны</b> Флероксацин, ломефлоксацин, нефлоксацин, ципрофлоксацин	Являются потенциальными фотосенсибилизаторами, могут вызывать фототоксические реакции у человека [50-52]. Перечислены наиболее фототоксичные препараты данного ряда [53].



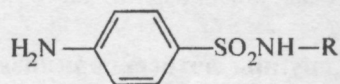
Фенотиазины



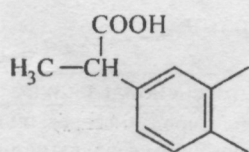
Тетрациклины



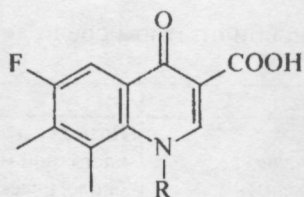
Тиазиды



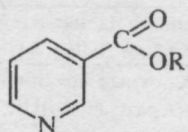
Сульфаниламиды



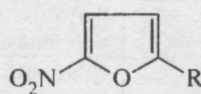
Производные фенил-  
пропионовой кислоты



Фторхинолоны



Производные никотиновой  
кислоты



Производные  
нитрофурана

Рисунок 1.

Основные группы фотосенсибилизаторов среди лекарственных препаратов.

Фотосенсибилизирующее действие фенотиазинов - лекарственных препаратов действующих на центральную нервную систему, известно давно. Большинство исследований было проведено с хлорпромазином, одним из наиболее известных фототоксичных препаратов. Хлорпромазин может изменять пигментацию кожи и вызывать помутнение хрусталика у че-

ловека. Подобным побочным действием обладает и тиоридазин (показано на мышах и *Candida albicans* [18]). Атом хлора в положении 2 в фенотиазиновом кольце играет значительную роль в фототоксичности хлорпромазина. Облучение последнего светом с длиной волны 257 нм вызывает фотоионизацию, более длинноволновым ( $\lambda > 270$  нм) - дехлорирование. Результаты фотохимических исследований, касающихся взаимодействия с белками, липидами и нуклеиновыми кислотами, а также идентификация радикалов, образующихся при облучении производных промазина, были обобщены в работах [24-28]. Основные механизмы фотосенсибилизированных реакций с участием производных фенотиазина приведены в табл. 1. Фотосенсибилизирующими свойствами обладают и другие производные фенотиазина. Фотосенсибилизирующая активность, изученная фотохемилюминесцентным методом, уменьшается в ряду хлорпромазин, тиоридазин, левомепромазин, дипразин, тиопроперазин, трифтазин, алимемазин, перициазин [29]. Показано, что фотоокисление Gly-Trp и сквалена, сенсибилизированное производными фенотиазина, протекает с участием синглетного кислорода [29-30].

Давно известно, что тетрациклины являются фототоксичными. Фототоксичность соединений этого класса под воздействием УФ-А излучения была показана на различных моделях - окисление триптофана, ингибирование подвижности лейкоцитов, подавление роста фибробластов, гемолиз эритроцитов [21]. Наибольший эффект проявляли доксициклин, демоклоциклин, хлортетрациклин [31]. Сам тетрациклин и окситетрациклин менее фототоксичны. Тетрациклины генерируют синглетный кислород [32]. Кроме того, при облучении тетрациклинов образуются гидроксильные радикалы, которые вызывают одонитевые разрывы ДНК [33]. Люмидоксициклин, фотопродукт доксициклина, обладает значительной фотобиологической активностью и может играть важную роль в механизме фототоксичности последнего [34].

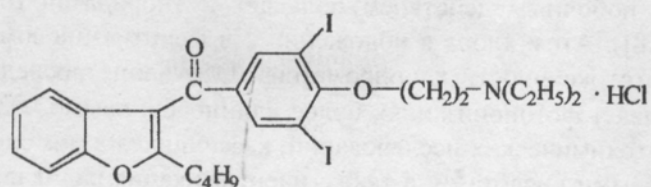
Более 30 лет тому назад было доказано, что тиазиды вызывают фотосенсибилизированные реакции кожи. Из соединений этой группы наиболее фототоксичен пенфлютиазид [35]. Механизм фотосенсибилизации, изученный в модельной системе при окислении сквалена, по-видимому, включает синглетный кислород. Пенфлютиазид и другие тиазиды фотомутагенны в отношении бактерий, однако механизм реализации этого эффекта внутри клетки пока не известен.

Испытания фотосенсибилизирующего действия сульфаниламидов проводили еще в 30-е годы на людях - добровольцах [4]. Было обнаружено, что сульфаниламиды вызывают как фототоксические реакции в течение суток после облучения, так и фотоаллергию. Фотосенсибилизация сульфаниламидами протекает по свободнорадикальному механизму [36]. Происходит фотоиндуцированное связывание с белками и ДНК. Местом ковалентного присоединения сульфаниламидов к белкам является цистин [37].

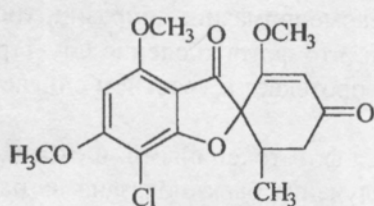
Последние десять лет в центре внимания исследований фототоксичности лекарств были нестероидные противовоспалительные препараты - производные фенилпропионовой кислоты. Изучению механизмов фотосенсибилизированных реакций с участием данных лекарств посвящены работы ряда авторских коллективов [38-42]. Ибупрофен, бутибуфен, флурбипрофен наименее фототоксичны из препаратов данной группы [38]. Карпрофен и супрофен фотосенсибилизируют перекисное окисление липидов и вызывают фотогемолиз [39]. Тиопрофеновая кислота, напроксен, беноксапрофен, кетопрофен и супрофен фотосенсибилизируют образование одно-нитиевых разрывов ДНК [41, 43]. В фотосенсибилизированных реакциях участвуют и радикалы, и синглетный кислород. При облучении тиопрофеновой кислоты и напроксена образуются соответствующие пероксиды, которые тоже вносят вклад в фототоксичность [44].

Другим представителем нестероидных противовоспалительных препаратов является пироксикам. Фоточувствительность к пироксикаму наблюдается у небольшого числа паци-

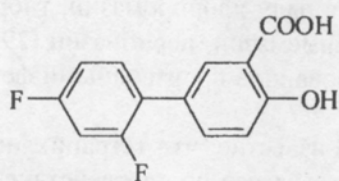




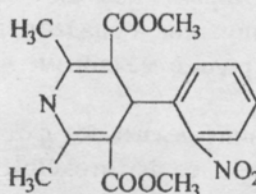
Амиодарон



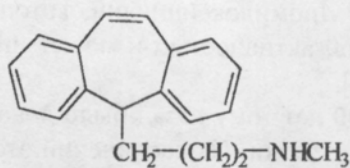
Гризеофульвин



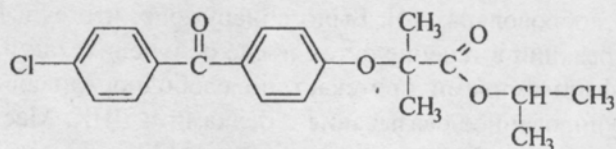
Дифлунизал



Нифедипин



Протриптилин



Фенофибрат

Рисунок 2.

Отдельные представители лекарств-фотосенсибилизаторов

ентов (менее, чем у 1%) [21]. Пироксикам вызывает как фотоаллергию, так и фототоксические реакции. Есть данные о том, что за фотосенсибилизацию ответственны некоторые фотопродукты пироксикама [45]. Точный механизм фотосенсибилизации не известен.

Антимикробные лекарственные препараты - производные нитрофурана сенсибилизируют фотоокисление Gly-Trp. Фотосенсибилизирующая активность уменьшается в ряду: фурагин, нитрофурантоин, фуразолидон, нитрофуран [46]. Показано, что фотоокисление, сенсибилизированное фурагином, протекает по радикальному механизму [47]. А в случае нитрофурана, нитрофурантоина и фуразолидона окислительная фотохемилюминесценция

Gly-Trp возникает как по радикальному пути, так и через образование синглетного кислорода. Достаточно подробно изучено побочное действие нитрофурантоина, индуцированное светом [48]. Данный препарат необратимо связывается с белками при облучении светом в диапазоне 345-410 нм [49].

Антибиотики широкого спектра действия - фторхинолоны - близки по строению к налидиксовой кислоте, известному фототоксичному препарату [50]. Они являются потенциальными фотосенсибилизаторами и могут вызывать фототоксические реакции у человека, например фотодерматиты [51-53]. Фототоксический риск среди фторхинолонов уменьшается в ряду: флероксацин >> ломефлоксацин, пефлоксацин >> ципрофлоксацин > эноксацин, норфлоксацин, офлоксацин [54]. Фотосенсибилизирующие свойства норфлоксацина зависят от кислотности среды, максимальный эффект наблюдается при pH 4 [55]. В случае ломефлоксацина фотосенсибилизация зависит от длины волны облучения, спектр действия имеет максимум при 320 нм и совпадает с максимумом спектра поглощения [56]. Механизм первичных фотохимических реакций фторхинолонов пока не достаточно ясен. Участие синглетного кислорода в фотосенсибилизации маловероятно, поскольку квантовый выход его образования составляет около 0,03 [57].

Никотиновая кислота (витамин PP) и ее производные (никотинамид и оксиметиламид никотиновой кислоты) при облучении УФ-светом фотосенсибилизируют окисление пептида Gly-Trp [58]. Эффект сенсибилизации убывает в ряду никотинамид, оксиметиламид никотиновой кислоты, никотиновая кислота. Показано участие в процессе фотоокисления супероксидного анион-радикала кислорода. Механизм первичных фотофизических и фотохимических процессов, в результате которых образуется супероксид, пока не ясен. Высказывается предположение о возможности реакции фотоионизации, которое согласуется с попыткой объяснить различия в сенсибилизирующей активности через строение данных молекул.

Антиаритмический препарат амиодарон (рис. 2) проявляет фототоксичность, которая, как полагают, связана с его взаимодействием с биологическими мембранами. Препарат фотосенсибилизирует перекисное окисление липидов [59].

Гризеофульвин и дифлунизал фотосенсибилизируют гемолиз эритроцитов [60-61]. Фотогемолиз протекает как в аэробных, так и в анаэробных условиях, причем в последнем случае скорость лизиса эритроцитов была выше. По-видимому, механизм гемолиза достаточно сложен. В случае дифлуназала предполагают совместное действие свободных радикалов, супероксида, синглетного кислорода и фотопродуктов сенсибилизатора.

Антиангинальный препарат нифедипин (рис. 2) проявляет фототоксичность в экспериментах на *Candida albicans* и индуцирует фотогемолиз. Фотопродуктом нифедипина является нитрозо-производное, которое высокотоксично в темноте, но разрушается при дальнейшем облучении. Концентрации нифедипина, при которых наблюдается фототоксичность, значительно выше терапевтических доз. Поэтому, несмотря на то, что данный препарат и его нитрозо-производное способны накапливаться в коже, результаты исследований *in vitro* подтверждают, что нифедипин не представляет большой опасности в качестве фотосенсибилизирующего агента для кожи *in vivo* [62].

Протриптилин, препарат из ряда трициклических антидепрессантов дибензоциклогептадиенов, являющихся антидепрессантами, вызывает фотосенсибилизацию. Механизм фотореакции включает перенос электрона с атома азота в боковой цепи на ароматическую часть молекулы, при этом образуется внутримолекулярный эксиплекс, который продуцирует образование радикалов, катион- и анион-радикалов, повреждающих клетку [63].

Фототоксичность гипопопротеинемического препарата фенофибрата *in vitro* объясняется участием свободных радикалов, синглетного кислорода и стабильных фотопродуктов [64]. Его основной метаболит фенофибратовая кислота и ее фотопродукты также фототоксичны *in vitro* [65]. Препарат и его фотопродукты вызывают фотогемолиз и фотосенсиби-

лизированное окисление линолевой кислоты; фотосенсибилизация протекает по радикальному пути. Предполагается, что хромофорная группа бензофенона ответственна за наблюдаемые фотобиологические свойства.

Потенциально опасными фотосенсибилизаторами также являются многие другие лекарственные средства. Фототоксические свойства левомецетина связаны с образованием фотопродуктов - *n*-нитробензойной кислоты и *n*-нитробензальдегида [66]. Пиридоксин обладает фотоиндуцированной цитотоксичностью, которая предположительно вызвана действием фотопродуктов [67]. Фотосенсибилизирующие свойства ПАСК, бензонала, тиопентала натрия, левомецетина, мидокалма, оксолиниевой кислоты, диазолина, этамзилата, пиридоксина, викасола (витамин К) изучали фотохемилюминесцентным методом [68]. Препараты расположены в порядке убывания их фотосенсибилизирующей активности с учетом разовых доз, принятых в фармакотерапии. Было показано, что диазолин генерирует синглетный кислород. А в случае бензонала и мидокалма сенсибилизация протекает по радикальному пути.

#### **Фотосенсибилизирующее действие лекарственных растений.**

Органические вещества, входящие в состав растений, делят на вещества первичного синтеза - белки, углеводы, липиды, ферменты, витамины и вторичного синтеза - гидроароматические соединения, фенольные соединения, гликозиды, эфирные масла, алкалоиды, смолистые вещества и др. Вещества вторичного происхождения обычно находятся в растениях в очень малых количествах, но обладают сильным биологическим действием и имеют наибольшее фармакологическое значение. Среди них встречаются как соединения, обладающие фотосенсибилизирующим действием, так и проявляющие фотопротекторные свойства. Данные об основных группах соединений, оказывающих фотосенсибилизирующее действие, представлены в табл. 2. Структурные формулы некоторых из них изображены на рис. 3.

Фотосенсибилизирующее действие растений часто проявляется в виде контактных дерматитов. Причиной фитофотодерматитов могут быть различные растения, в том числе, пищевые - петрушка, сельдерей, смородина [23].

Фотосенсибилизирующие свойства кумаринов, относящихся к группе фенольных соединений, издавна использовались в медицине. Еще в XIII веке было известно о лечебных свойствах амми большой (сем. зонтичных), и арабские врачи применяли ее для лечения депигментации кожи (лейкодермии) [69]. В настоящее время из плодов растения, содержащих фурукумарины (изопимпинеллин, бергаптен, ксантотоксин), получают препарат аммифурин, который применяется при лечении гнездной и очаговой плешивости и витилиго [70]. Фурукумарины, выделенные из некоторых растений семейств зонтичных, бобовых, тутовых входят в состав фармакологических препаратов [71]. Применение таких препаратов в медицинской практике основано на свойстве различных фурукумаринов сенсибилизировать кожу к действию света и стимулировать образование меланоцитами пигмента меланина при облучении ее УФ-светом. Эффективным методом лечения ряда кожных заболеваний (псориаза, грибковых микозов, витилиго) является фотохимиотерапия. При этом методе фотосенсибилизирующие препараты сочетают с облучением длинноволновыми УФ-лучами (320-390 нм). В качестве фотосенсибилизатора применяют различные фурукумарины, наиболее эффективен ксантотоксин (8-метоксипсорален). В то же время фурукумарины могут вызывать воспаление кожи и ожоги при воздействии на нее солнечных лучей (фитофотодерматиты) [72]. Взаимодействие фурукумаринов с УФ-светом оказывает фототоксическое действие на микроорганизмы [73-74]. Биологический эффект ряда фурукумаринов, выделенных из пастернака, сельдерея, петрушки, амми большой связывают с их способностью образовывать моно- и диаддукты с ДНК и РНК в присутствии длинноволнового УФ-света [75]. Недавно обнаруженный фууроизокумарин кориандрин оказывал фототоксическое действие на ДНК- и особенно РНК-содержащие вирусы, значительно более сильное по сравнению с 8-метоксипсораленом [76].

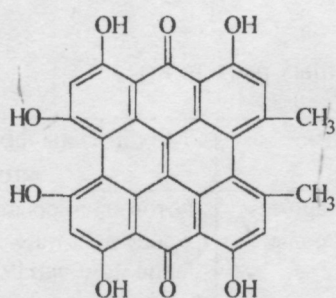


Таблица 2. Фотосенсибилизаторы среди лекарственных растений

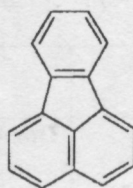
Семейство	Действующие вещества	Механизмы фотосенсибилизации
Губоцветные (пустырник)  ( <i>Elsholtzia ciliata</i> )	Полициклические ароматические углеводороды  Флуорантен	Фотоиндуцированное антивирусное действие, фотоповреждение мембран [93]. Фотосенсибилизация окисления глицилтриптофана [100]. Гемолиз [91]. Трансформация ДНК [92].
Зонтичные (амми большая), тутовые (инжир), бобовые (псоралея), рутовые (феллодендрон амурский)	Фенольные соединения Фурукумарины	Фотоповреждение мембран вирусов и бактерий, образование аддуктов с ДНК и РНК [73-76].
Зверобойные (зверобой продырявленный), мареновые (подмаренник), гречишные (горец), крушиновые (жостер слабительный), бобовые (гледичия), лилейные (лук)  Аралиевые (женьшень, аралия), бобовые (солодка), вербеновые (вербена лекарственная) злаковые (просо)	Гликозиды Антрагликозиды (гиперицин, гипокрелин)  Сапонины (дихотомин)	<i>In vivo</i> : противовирусная активность [78-80]. <i>In vitro</i> : фотосенсибилизация окисления глицилтриптофана [100], фотосенсибилизация посредством генерации $O_2^-$ [77].  Провоцируют фотосенсибилизированные заболевания печени и вторичную экзему лица [81-83]. Фотосенсибилизация окисления гицилтриптофана [100].

Хорошо изучены свойства некоторых антрагликозидов, таких как гиперин и гипокрелин. Эти компоненты лекарственных растений используют при лечении ревматоидного артрита, болезней желудка, псориаза, витилиго. Фотосенсибилизирующая активность гиперина, содержащегося в зверобое, вероятно, связана с его высокой способностью генерировать синглетный кислород [77]. Показано, что этот пигмент способен проявлять активность против ретровирусов, вируса иммунодефицита человека, а также подавляет рост глиомы. Под действием света гиперин ингибирует протеинкиназу - C, в результате чего тормозится генерация супероксида нейтрофилами, а также происходит апоптоз глиомных клеток [78-80].

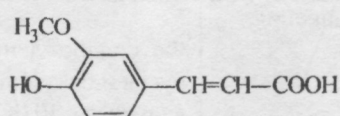
Наиболее распространенные гликозиды сапонины, обнаруженные у растений 70 видов, широко применяются в медицине и пищевой промышленности. В то же время эти вещества (дихотомин, микотоксин и др.) могут провоцировать фотосенсибилизированные заболевания печени, а также вторичную экзему лица [81-83].



Гиперицин



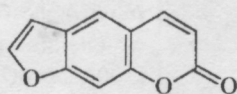
Флуорантен



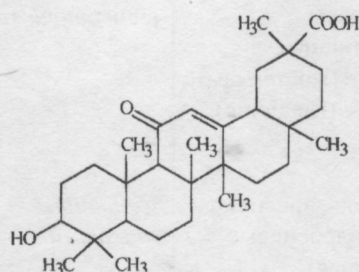
Феруловая кислота



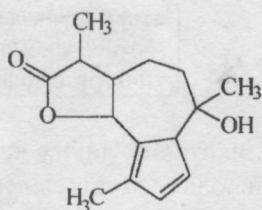
$\alpha$ -терфенил



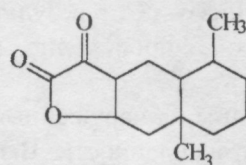
Псорален



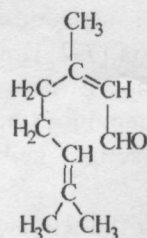
Глицирретиновая кислота



Артабсин



Алантолактон



Цитраль

Рисунок 3.

Некоторые представители групп фотосенсибилизаторов, содержащиеся в лекарственных растениях.

Терпеноидные соединения являются компонентами эфирных масел и обладают разнообразными терапевтическими свойствами. Цитраль - монотерпеновый альдегид, содержащийся в больших количествах в масле лимонной травы (70-85%), а также в маслах лимонном, имбирном, вербеновом и др., широко применяется в современной медицине. Однако

было показано, что при облучении УФ-А светом значительно увеличивается кислород-зависимая токсичность этого соединения против *E. coli* [84]. Это происходит посредством угнетения репарации ДНК и снижения реакционной способности каталазы. В опытах *in vitro* показано, что фототоксичность монотерпенового альдегида обусловлена образованием пероксида водорода.

Из растения *Lantana camara* семейства вербеновых выделены тритерпены - лантаде-ны А и В, оказывающие гепатопатогенное и фотосенсибилизирующее действие на животных и человека [85].

Сесквитерпены - главные компоненты эфирных масел многих лекарственных растений, особенно часто встречаются в виде лактонов. Сесквитерпеновые лактоны (олеорезин и др.), содержащиеся в растениях семейства сложноцветных и зверобойных, провоцируют возникновение аллергических хронических контактных дерматитов, особенно у людей среднего и пожилого возраста [86-90].

Флуорантен - полициклический ароматический углеводород, выделенный из растения *Elsholtzia ciliata* (сем. губоцветных), экстракт которого обладает противовирусным действием. Под действием УФ-А излучения соединение вызывает гемолиз эритроцитов [91], оказывает воздействие на ДНК [92], а также повреждение мембраны вирусов в культуре клеток млекопитающих. Антивирусное действие флуорантена и, возможно, других гидроароматических углеводородов, обусловлено их фототоксичностью и мутагенностью [93].

Фотосенсибилизаторами являются тертиофены, в частности,  $\alpha$ -терфиенил. Природные тертиофены, а также их синтетические производные, обладают выраженной антивирусной и цитотоксической активностью в сочетании с действием УФ-света [94]. В то же время известно, что некоторые из этих соединений могут индуцировать фотоконтактные дерматиты. Биологический эффект природных тертиофенов и синтетических аналогов, который обусловлен ингибированием определенных ферментов, а также генерацией им синглетного кислорода и свободных радикалов [95-97], зависит от дозы УФ-А облучения и от концентрации вещества [98]. Тиарубрены - гетероциклические соединения, выделенные из растений семейства сложноцветных, обладают фотоопосредованным антивирусным, антибактериальным, нематоцидным и инсектицидным действием [99]. Под действием света эти соединения превращаются в тиофены.

Было обнаружено, что экстракты некоторых лекарственных растений усиливают фотохимиллюминесценцию Gly-Тгр. Фотосенсибилизирующее действие лекарственных растений характеризовали отношением концентрации препарата в организме (в расчете на массу тела 70 кг) к концентрации, начиная с которой сенсибилизирующее действие начинает проявляться. Наиболее эффективными сенсибилизаторами оказались пустырьник, зверобой, араллия, лимонник [100].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В данном обзоре представлены, главным образом, данные о побочном фотосенсибилизирующем действии лекарств. Мы сознательно не рассматривали обширную литературу, касающуюся тех лекарственных средств, терапевтическое действие которых основано на фотосенсибилизации - фурукумаринов, порфиринов, фталоцианинов. Следует отметить, что еще далеко не все потенциально опасные фотосенсибилизаторы выявлены. Для большинства из уже известных сенсибилизаторов непонятны механизмы взаимосвязи между первичными фотохимическими процессами и фототоксическими и фотоаллергическими реакциями. Для этого необходимо проведение дальнейших комплексных исследований, включающих все стадии процесса, начиная от поглощения света молекулой сенсибилизатора и заканчивая ответом организма как целого.



## ЛИТЕРАТУРА

1. *McElroy M.B., Salawitch R.J.* (1989) *Science*, **43**, 763-770.
2. *Coldiron B.M.* (1996) *Dermatologic Surgery*, **22**, 296-299.
3. *Сапезинский И.И., Лозовская Е.Л.* (1993) *Радиационная биология. Радиоэкология*, **33**, 591-597.
4. *Harber L.C., Bickers D.R.* *Photosensitivity Diseases*. (1981) Philadelphia. Saunders.
5. *Moan J., Dahlback A.* (1992) *Br. J. Cancer*, **65**, 916-921.
6. *Longstreth J.D., de Gruijl F.R., Kripke M.L., Takizawa Y., van der Leun J.C.* (1995) *Ambio*, **24**, 153-165.
7. *Стржижовский А.Д.* (1995) *Радиационная биология. Радиоэкология*, **35**, 435-443.
8. *Horneck G. J.* (1996) *Photochem. Photobiol. B: Biol.*, **32**, 189-196.
9. *Webb A.R.* (1995) *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*, **31**, 9-13.
10. *Roy C.R., Gies H.P., Toomer S.* (1995) *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*, **31**, 21-27.
11. *Ronto G., Gaspar S., Grof P., Berces A., Gugolya Z.* (1994) *Photochem. Photobiol.*, **59**, 209-214.
12. *Quintern L.E., Horneck G., Eschweiler U., Bucker H.* (1992) *Photochem. Photobiol.*, **55**, 389-395.
13. *Henriksen T., Dahlback A., Larsen S.H.H.* (1990) *Photochem. Photobiol.*, **51**, 579-582.
14. *Taylor H.R., West S.K., Rosenthal F.S., Munoz B., Newland H.S., Abbey H., Emmett E.A.* (1988) *New Engl. J. Med.*, **319**, 1429-1433.
15. *Allen J.M.* (1996) *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*, **32**, 33-38.
16. *Stevenson C., McAleer D., Davies R.J.H.* (1995) 6th Congress of ESP. Book of Abstracts, 76.
17. *Gensler H.L., Aickin M., Peng Y.M., Xu M.J.* (1996) *Nutrition and Cancer. Int. J.* **26**, 183-191.
18. *Beijersbergen van Henegouwen G.M.J.* (1991) *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **10**, 183-210.
19. *Сапезинский И.И.* (1988) *Биополимеры: Кинетика радиационных и фотохимических превращений*. - М., Наука.
20. *Сапезинский И.И., Лозовская Е.Л.* (1995) *Химическая физика*, **14**, 126-150.
21. *Kochevar I. E.* (1987) *Photochem. Photobiol.*, **45**, 891-895.
22. *Kochevar I. E.* (1989) *Arch. Dermatol.*, **125**, 824.
23. *Патак М.А., Фитцпатрик Т.Б., Парриш Дж.А.* (1993) В кн.: *Внутренние болезни. Т. 2.* (пер. с англ.) - М., Медицина, 66-86.
24. *Chignell C.F., Motten A.G., Buettner G.R.* (1985) *Environ. Hlth. Perspect.*, **64**, 103-110.
25. *Piette J., Decuyper J., Merville-Louis M.-P., van de Vorst A.* (1986) *Biochim.*, **68**, 835-842.
26. *Kochevar I.E., Lamola A.A.* (1979) *Photochem. Photobiol.*, **29**, 791-796.
27. *De Mol N.J., Busker R.W.* (1984) *Chem.-Biol. Interact.*, **52**, 79-92.
28. *Decuyper J., Piette J., Lopez M., Merville M.-P., van de Vorst A.* (1984) *Biochem. Pharmacol.*, **33**, 4025-4031.
29. *Макареева Е.Н., Лозовская Е.Л., Сапезинский И.И.* (1998) *Биофизика*. В печати.
30. *Sayata K., Matsuo I., Fujita H., Sasaki M.* (1995) *Nippon Kagaku Kaishi.*, **12**, 954-959.
31. *Gletter J., Sandberg S.* (1986) *Biochem. Pharmacol.*, **35**, 2883-2885.
32. *Hasan T., Khan A.U.* (1986) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **83**, 4604-4606.
33. *Piette J., Decuyper J., van de Vorst A.* (1986) *J. Invest. Dermatol.*, **86**, 653-658.
34. *Shea C.R., Olack G.A., Morrison H., Chen N., Hasan T.* (1993) *J. Invest. Dermatol.*, **101**, 329-333.

35. Fujita H., Matsuo I. (1985) Photochem. Photobiol., **41**, 355-359.
36. Chignell C. F., Kalyanaraman B., Sik R.H., Mason R.P. (1981) Photochem. Photobiol. **34**, 147-156.
37. Bec J.L., Delrieu P., Abravanel G., Paillous N. (1986) Photochem. Photobiol., **44**, 41-45.
38. Beroner T., Przvbilla B. (1992) J.Amer.Acad.Dermatol., **26**, 114-116.
39. Fujita H., Matsuo I. (1993) Photodermatol. Photoimmunol. Photomed., **9**, 203-208.
40. Castell J.V., Gomez-Lechon M.J., Hernandez D., Martinez L.A., Miranda M.A. (1994) Photochem. Photobiol., **60**, 586-590.
41. Condorelli G., Costanzo L.L., De Guidi G., Giuffrida S., Sortino S. (1995) Photochem. Photobiol., **62**, 155-161.
42. De Guidi G., Giuffrida S., Condorelli G., Costanzo L.L., Miano P., Sortino S. (1996) Photochem. Photobiol., **63**, 455-462.
43. Artuso T., Bernadou J., Meunier B., Piette J., Paillous N. (1991) Photochem. Photobiol. **54**, 205-213.
44. Castell J.V., Gomez-Lechon M.J., Grassa C., Martinez L.A., Miranda M.A., Tarrega P. (1993) Photochem. Photobiol., **57**, 486-490.
45. Gibbs N.K. (1992) J. Photochem. Photobiol. B: Biol., **13**, 275-288.
46. Makareyeva E.N., Lozovskaya E.L., Sapezhinskii I.I. (1996) 2nd Int. Conf. Clinical Chemiluminescence, Berlin.
47. Макареева Е.Н., Лозовская Е.Л., Татиколов А.С., Сапезжинский И.И. (1997) Биофизика, **42**, 472-479.
48. Busker R.W., Beijersbergen van Henegouwen G.M.J., Menke R.F. et al. (1988) Toxicol. - **51**, 255-266.
49. Busker R.W., Beijersbergen van Henegouwen G.M.J., van Ballegooie E.P., Vasbinder G. (1988) Photochem. Photobiol., **48**, 683-688.
50. Cortes M.P., Cardenas A.M., Navarrete E., Fernandez E. (1991) J. Photochem. Photobiol. B: Biol., **9**, 229-234.
51. Tiefenbacher E.M., Haen E., Przybilla B., Kurz H. (1994) J. Pharm. Sci., **83**, 463-467.
52. Ferguson J. (1995) Photochem. Photobiol., **62**, 954-958.
53. Cardenas A.M., Vargas F., Fernandez E., Hidalgo M.E. (1991) J. Photochem. Photobiol. B: Biol., **10**, 249-255.
54. Cramer W.R., Decker E.L. (1993) Int. J. Dermatol., **32**, 413-416.
55. Bilski P., Martinez L.J., Koker E.B., Chignell C.F. (1996) Photochem. Photobiol., **64**, 496-500.
56. Young A.R., Fakouhi T.D., Harrison G.L., Roniker B., Swabb E.A., Hawk J.L. (1996) J. Photochem. Photobiol. B: Biol., **32**, 165-170.
57. Gibbs N.K., Truscott T.G. (1995) The 6th Congress of ESP. Book of Abstracts, P.95.
58. Макареева Е.Н., Македонов Ю.В., Лозовская Е.Л. (1997) Известия РАН. Сер. хим. - **5**, 942-945.
59. Sautereau A.M., Tournaire C., Suares M., Tocanne J. F., Paillous N. (1992) Biochem. Pharmacol., **43**, 2559-2566.
60. Fujita H., Inukai N., Matsuo I. (1993) J. Photochem. Photobiol. B: Biol., **17**, 77-80.
61. De Guidi G., Chillemi R., Giuffrida S., Condorelli G., Fama M.C. (1991) J. Photochem. Photobiol. B: Biol., **10**, 221-237.
62. Serrano G., Fortea J.M., Latasa J.M., Sanmartin O., Bonillo J., Miranda M.A. (1992) J. Amer. Acad. Dermatol., **26**, 545-548.

63. *Epling G.A., Stibley M.T., Chou T.T., Kumar A.* (1988) *Photochem. Photobiol.*, **47**, 491-495.
64. *Vargas F., Canudas N., Miranda M.A., Bosca F.* (1993) *Photochem. Photobiol.*, **58**, 471-476.
65. *Miranda M.A., Bosca F., Vargas F., Canudas N.* (1994) *Photochem. Photobiol.*, **59**, 171-174.
66. *De Vries H., Beijersbergen van Henegouwen G.M.J., Huf F.A.* (1984) *Int. J. Pharm.*, **20**, 265-271.
67. *Sato K., Taguchi H., Maeda T., Yoshikawa K.* (1993) *J. Invest. Dermatol.*, **100**, 266-270.
68. *Лозовская Е.Л., Макареева Е.Н., Македонов Ю.В., Сапежинский И.И.* (1997) *Биофизика*, **42**, 549-557.
69. *Зимин В.М.* (1993) Библиотечка лекарственных растений. С-Пб., Дорваль.Т. **1**, 18.
70. Ботанико-фармакогностический словарь. Под ред. Блиновой К.Ф., Яковлева Г.П. (1990) М., Высш. шк., 272 с.
71. *Машиковский М.Д.* (1988) Лекарственные средства: В 2-х томах. М., Медицина, **2**, 191-194.
72. *Egan C.L., Sterling G.* (1993) *Cutis.*, **51**, 41-42.
73. *McCloud E.S., Berenbaum M.R., Tuveson R.W.* (1992) *J. Chem. Ecol.*, **18**, 1125-1137.
74. *Asthana A., McCloud E.S., Berenbaum M.R., Tuveson R.W.* (1993) *J. Chem. Ecol.*, **19**, 2813-2830.
75. *Beier R.C., Ivie G.W., Oertli E.H.* (1994) *Phytochem.*, **36**, 869-872.
76. *Hudson J.B., Grahman E.A., Harris L., Ashwoodsmith M.J.* (1993) *Photochem. Photobiol.* **57**, 491-496.
77. *Diwu Z.* (1995) *Photochem. Photobiol.*, **61**, 529-539.
78. *Utsumi T., Okuma M., Utsumi T., Yasuda T. et al.* (1995) *Arch. Biochem. Biophys.*, **316**, 493-497.
79. *Couldwell W.T., Gopalakrishna R., Hinton D.R., He S.K., Weiss M.H., Law R.E., Apuzzo M.L.J.* (1994) *Neurosurgery.*, **35**, 705-709.
80. *Hudson J.B., Harris L., Towers G.H.N.* (1993) *Antiviral Research.*, **20**, 173-178
81. *Cheeke P.R.* (1995) *J. Animal Sci.*, **73**, 909-918.
82. *Munday S.C., Wilkins A.L., Miles C.O., Holland P.T.* (1993) *J. Agricult. Food Chem.*, **41**, 267-271.
83. *Meagher L.P., Wilkins A.L., Miles C.O., Collin R.G., Fagliari J.J.* (1996) *Vet. Human Toxicol.* - **38**, 271-274.
84. *Asthana A., Larson R.A., Marley K.A., Tuveson R.W.* (1992) *Photochem. Photobiol.* - **56**, 211-222.
85. *Morton G.F.* (1994) *Economic Botany*, **48**, 259-270.
86. *Paulsen E.* (1992) *Contact Dermatitis.*, **26**, 76-86.
87. *Menage H.D., Ross J.S., Norris P.G., Hawk J.L.M., White I.R.* (1995) *Bri. J. Dermatol.* **132**, 543-547.
88. *Green C., Ferguson J.* (1994) *Contact Dermatitis.*, **31**, 151-153.
89. *Dawe R.S., Green C.M., Macleod T.M., Ferguson J.* (1996) *Contact Dermatits.*, **35**, 109-110.
90. *Aucoin R., Gullet G., Murray C., Philogene B.J.R.* (1995) *Arch. Insect Biochem. Phisiol.* - **29**, 211-226.
91. *Wang T.P., Kagan J.* (1989) *Chemosphere.*, **19**, 1345-1348.



92. Tuveson R.W., Kagan J., Shaw M.A., Moresco G.M., van Behne E.M., Pu H., Bazin M., Santus R. (1987) *Envir. Mol. Mutagen.*, **10**, 245-261.
93. Yip L., Hudson J.B., Towers G.H.N. (1995) *Planta Medica.* - **61**, 187-188.
94. Hudson J.B., Marles R.J., Arnason J.T., Towers G.H.N. (1995) *ACS Symposium Series.* - **616**, 189-200.
95. Nivsarkar M., Kumar P., Lalorava M., Lalorava M.M. (1992) *Arch. Insect Biochem. Physiol.*, **19**, 261-270.
96. Sasaki M., Koyama S., Tokiwa K., Fujita H. (1993) *Photochem. Photobiol.*, **57**, 796-802.
97. Hudson J.B., Marles R.J., Soucybreau C., Harris L., Arnason J.T. (1994) *Photochem. Photobiol.*, **60**, 591-593.
98. Hudson J.B., Harris L., Teeple A., Towers G.H.N. (1993) *Antiviral Research.*, **20**, 33-43.
99. Ellis S.M., Balza F., Constabel P., Hudson J.B., Towers G.H.N. (1995) *ACS Symposium Series.*, **616**, 164-178.
100. Большакова И.В., Лозовская Е.Л., Сапезжинский И.И. (1997) *Биофизика.* - **42**, 926-931.

#### DRUGS AND PLANT EXTRACTS AS HARMFUL PHOTOSENSITIZERS

E.L. LOZOVSKAYA, I.V. BOLSHAKOVA, E.N. MAKAREYEVA, I.I. SAPEZHINSKII

Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, ul. Kosygina 4, Moscow, 117977,  
Russia. Fax: (095) 137-4101. E-mail: chembio@glas.apc.org

The review deals with photosensitizing properties of drugs and plant extracts. Some compounds are able to cause side effects such as phototoxicity and photoallergy. Revealing and study of harmful photosensitizers is actual problem in connection with changing photoecological situation.

**Key words:** ultraviolet, photosensitization, phototoxicity, photoallergy, drug, plant extracts, chemiluminescence.