

## ОБЗОРЫ

---

УДК 615.831:616-006-092.9  
©Кудинова, Березов

### ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РАКА: ПОИСК ИДЕАЛЬНОГО ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА

*Н.В. Кудинова<sup>1</sup>, Т.Т. Березов<sup>1,2\*</sup>*

<sup>1</sup>Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-Исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН

<sup>2</sup>Российский университет дружбы народов, медицинский факультет,  
кафедра биохимии 117198, Москва ул. Миклухо-Маклая, д.10;  
тел.: (495) 434-0412; эл. почта: natakudin@mail.ru

Рассмотрен неинвазивный метод лечения злокачественных опухолей - фотодинамическая терапия (ФДТ). Метод основан на применении фотосенсибилизаторов, обладающих свойствами селективно накапливаться в опухолевых клетках. Это свойство активно используется для флуоресцентной диагностики опухоли. Под воздействием света и в присутствии кислорода происходят фотохимические реакции, приводящие к избирательному поражению опухолевых клеток. ФДТ отличается от традиционных методов лечения малой инвазивностью, избирательностью поражения опухоли и низкой токсичностью вводимых препаратов. В статье рассмотрены основные принципы метода, механизмы разрушения опухолевой ткани, дана оценка сенсибилизаторов первого и второго поколения, показаны перспективные направления в разработке новых методов лечения и диагностики злокачественных заболеваний.

**Ключевые слова:** фотодинамическая терапия, рак, фотосенсибилизаторы, методы лечения, флуоресцентная диагностика.

**ВВЕДЕНИЕ.** Недостаточная эффективность используемых в настоящее время методов терапии злокачественных опухолей обуславливает необходимость поиска новых путей решения этой проблемы. К сожалению, существующие в современной онкологии лечебные методы хирургического, лучевого и лекарственного воздействия не обладают необходимой специфической избирательностью, что ограничивает результативность их применения. Поиск эффективных и щадящих методов лечения ведется по разным направлениям и одним из них, несомненно, является фотодинамическая терапия (ФДТ) рака. ФДТ злокачественных опухолей переживает сегодня бурное развитие, являясь принципиально новым методом в их лечении. Принцип метода основан на способности фотосенсибилизаторов селективно накапливаться в ткани опухолей и при локальном воздействии облучения

---

\* - адресат для переписки

определённой длины волны генерировать синглетный кислород или кислородосодержащие свободные радикалы, что приводит к гибели опухолевых клеток. Метод ФДТ выгодно отличается от лучевой и химиотерапии высокой избирательностью поражения опухолевой ткани, отсутствием тяжёлых местных и системных осложнений и возможностью повторения лечебной процедуры. Дополнительное достоинство метода - возможность сочетания в одной процедуре как лечения, так и флуоресцентной диагностики опухолевого процесса.

### 1. КРАТКИЙ ЭКСКУРС В ИСТОРИЮ МЕТОДА.

В сущности, применение метода ФДТ уходит корнями в глубокую древность. Более 3000 лет назад в древнем Египте, Индии и Китае световое облучение в сочетании с экстрактами растений использовали для лечения псориаза, витилиго и опухолей кожи [1]. Более 100 лет назад ученые обнаружили, что сочетание облучения и химических препаратов приводит к гибели клеток. Первое подробное описание эффекта химической фотосенсибилизации относится к началу XX века, когда Raab описал гибель инфузорий при облучении солнечным светом в присутствии акридинового оранжевого [2]. Позднее Tarpeiner и Jesionek [3] описали метод лечения рака кожи с использованием эозина и последующим облучением солнечным светом. В 1907 Tarpeiner экспериментально продемонстрировал необходимость кислорода в реакции фотосенсибилизации [4]. Для определения данного феномена был введён термин “фотодинамический эффект”, который используется и до настоящего времени [4]. Первые исследования в области фотосенсибилизаторов относятся к середине XIX века, когда Scherer в опытах с кровью выделил вещество, назвав его гематопорфирином (Гп) [5]. В ряде последующих экспериментов было выяснено, что гематопорфирин флуоресцирует в ультрафиолетовом свете и накапливается в злокачественных опухолевых клетках [6]. Позднее, в 1960 году было разработано производное гематопорфирина (Пгп), обладающее опухолетропными, флуоресцентными и фототоксичными свойствами [7].

Однако началом эры ФДТ послужило сенсационное открытие Dougherty, который обнаружил некроз опухоли после облучения с использованием Пгп [8]. Только в 80-х годах XX века активная фракция Пгп получила коммерческое название Фотофрин [9]. Сегодня в медицинской практике широко применяются препараты на основе гематопорфирина: Фотофрин - в США, Канаде, Японии, Франции, Фотосан в ФРГ. В нашей стране был разработан первый отечественный фотосенсибилизатор Фотогем, который с 1996 года разрешён для клинического применения.

### 2. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ.

Опухолевые клетки за счет повышенной проницаемости мембраны поглощают фотосенсибилизаторы значительно активнее, чем клетки здоровых тканей, тем самым, обеспечивая селективность ФДТ. Сенсибилизатор транспортируется к опухолевой клетке через кровь, где в зависимости от типа сенсибилизатора может образовывать комплексы с липопротеинами низкой плотности [10]. Локализация и распределение сенсибилизатора в тканях и опухолях зависит от многих факторов, среди которых гидрофобность, pH, лимфатический дренаж и связывание с липопротеинами [11]. На локализацию в самих опухолевых клетках оказывают влияние агрегационное состояние сенсибилизатора, молекулярный заряд и мембранный потенциал опухолевых клеток. Проникая внутрь клетки путем эндоцитоза или диффузии, сенсибилизатор может локализоваться в митохондриях, лизосомах, плазматической мембране или ядре [11, 12]. Вторая составляющая ФДТ – это световое облучение. При облучении молекула сенсибилизатора переходит из основного состояния  $S_0$  в синглетное  $S_1$ . В дальнейшем либо происходит обратный переход в основное состояние, что сопровождается излучением кванта света – флуоресценцией, либо, в результате потери части энергии,

в долгоживущее триплетное состояние T1. На стадиях синглетного и частично триплетного состояний сенсibilизатор может участвовать в фотохимических реакциях типа I.

Общий механизм по типу I может быть представлен следующим образом:

1.  $C + h\nu = {}^*C$
2.  ${}^*C + RH = {}^*CH + {}^*R$
3.  ${}^*CH + O_2 = C + HO_2$
4.  ${}^*R + O_2 = {}^*RO_2$

Возбуждённая форма сенсibilизатора (стадия 1) реагирует с субстратом клетки или молекулой, содержащей атом водорода. В результате этой реакции образуются гидрированная форма сенсibilизатора и свободные радикалы (стадия 2). Гидрированная форма сенсibilизатора окисляется кислородом в исходную структуру (стадия 3). Радикалы в присутствии кислорода могут либо окислять другие субстраты, либо присоединять кислород, образуя перекисные радикалы (стадия 4) [13].

При достаточном времени жизни триплетного состояния возбужденная молекула сенсibilизатора переносит энергию непосредственно на молекулу кислорода, образуя синглетную форму кислорода  ${}^1O_2$  (фотохимическая реакция типа II). Синглетный кислород окисляет ненасыщенные липиды плазматических мембран, аминокислотные остатки в составе белков и другие молекулы клетки. Поскольку эффект ФДТ зависит от присутствия кислорода, фотосенсибилизация не происходит в областях опухоли, где образуется аноксия. Экспериментально *in vivo* было показано, что ФДТ с порфирином не действует в областях опухоли с гипоксией, искусственно вызываемой нарушением кровообращения [14].

Фотохимические реакции I и II типа происходят спонтанно, соотношение между ними зависит от типа сенсibilизатора, концентрации субстрата и кислорода, а также от аффинности сенсibilизатора к субстрату.

### 3. МЕХАНИЗМЫ РАЗРУШЕНИЯ ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ.

Известно, что существуют три механизма деструкции опухоли в процессе ФДТ: 1) свободные радикалы и продукты окисления оказывают прямое цитотоксичное действие на опухолевые клетки; 2) происходит нарушение опухолевого кровообращения; 3) активизируются иммунные реакции, направленные на разрушение клеток опухоли.

#### 3.1. Реакция опухолевых клеток в ответ на ФДТ.

Интенсивность цитотоксичного воздействия на клетки зависит от типа сенсibilизатора, его внутри- и внеклеточной локализации, вводимой дозы, дозы светового облучения, наличия кислорода и интервала между временем введения сенсibilизатора и облучением. Время полураспада синглетного кислорода в биологических системах составляет  $<0,04$  микросекунды, поэтому радиус его действия около 0,02 микрометра [15]. Moan и др. [16] выявили, что длина распространения диффузии в клетке составляет 0,1 микрометр, поэтому разрушение клетки, опосредованное синглетным кислородом, будет осуществляться в месте его образования и в зависимости от распределения сенсibilизатора внутри клетки будут поражаться соответствующие клеточные компоненты. Для липофильных и анионных сенсibilизаторов будут поражаться все мембраны, включая плазматические, митохондриальные, лизосомальные, мембраны ядра и эндоплазматического ретикулума [17]. Фотопероксидация мембранного холестерина и ненасыщенных фосфолипидов приводит к нарушениям проницаемости мембраны, потере эластичности, образованию сшивок аминокислот и полипептидов, инактивации мембрано-ассоциированных ферментов и рецепторов [18]. Были получены доказательства, что инактивация мембранных транспортных систем, деполяризация плазматической мембраны и ингибирование ДНК-восстанавливающих ферментов приводит к ингибированию

энзимов митохондрий, что часто является ключевым звеном, приводящим к гибели клетки [19, 20]. Предпочтительное накопление в митохондриях катионных сенсibilизаторов вызывает разрушение клетки, опосредованное разрушением этих структур [21]. Поскольку гидрофильные сенсibilизаторы, такие как NPe6 [22], локализуются преимущественно в лизосомах, разрушение этих структур приводит к освобождению гидролитических энзимов в цитоплазму, что и вызывает гибель клетки. Более липофильные сенсibilизаторы и фталоцианаты проникают в ядро клетки, вызывая разрушения ДНК и мембраны ядра [23, 24]. *In vitro* исследования с использованием Фотофрина 2 показали, что дезинтеграция клеточных компонентов происходит в течение 4 часов после облучения [25]. Наряду с этим происходит освобождение лактатдегидрогеназы [26] и иммунных медиаторов [27, 28]. Все иммунные модуляторы оказывают влияние на кровеносные сосуды и обладают сосудосуживающим или сосудорасширяющим действием, приводя к нарушению кровоснабжения в опухоли.

### 3.2. Реакция кровеносной системы опухоли в ответ на ФДТ.

Сосудистый эффект был описан для ряда сенсibilизаторов, таких как Фотофрин 2, пурпурины, фталоцианаты, NPe6 [29-32]. В экспериментальной системе через несколько секунд после начала ФДТ с Фотофрином 2 были обнаружены сгустки из агрегированных тромбоцитов с последующей вазоконстрикцией, вазодилатацией, завершаясь остановкой кровоснабжения и кровоизлиянием [29, 30]. Обширный отёк и эритема всегда являются первыми признаками ответной реакции на ФДТ, особенно, если кожа также была подвергнута облучению. Временной интервал между началом деструкции ткани и остановкой кровоснабжения зависят от типа опухоли и типа сенсibilизатора.

Основной, определяющей фоточувствительность сосудов, является концентрация сенсibilизатора в крови. Нарушения кровоснабжения могут наблюдаться немедленно, если после введения сенсibilизатора начать облучение ткани. Чем больше времени прошло с момента введения сенсibilизатора и началом времени облучения, тем большая доза света понадобится для индукции нарушения кровоснабжения. Для липофильных сенсibilизаторов (Фотофрин 2) сосудистая фоточувствительность наблюдается уже через 1 час после введения препарата [30]. Другая динамика была обнаружена для гидрофильных препаратов (NPe6) васкулярная фоточувствительность увеличивалась через 24 часа после введения, несмотря на быстрое выведение препарата из крови [31]. Это соотношение строго зависит от растворимости сенсibilизатора и аффинности связывания его с сосудами.

Облучение светом опухоли, привитой мышам после введения Фотофрина 2, ведет к снижению скорости кровотока и индуцирует гипоксию в клетках опухоли в течение нескольких минут после начала облучения [33, 34]. Оба этих эффекта увеличиваются с течением времени даже после прекращения облучения. Индукция гипоксии в опухоли зависит от дозы лекарства и меньше от дозы света. Это было доказано экспериментально: через 24 часа после введения Фотофрина 2 в дозе 10 мг/кг опухоль привитую мышам облучали светом в дозе 45 Дж/см<sup>2</sup>, что приводило к гипоксии 9% опухолевых клеток, в то время как введение 100 мг/кг Фотофрина 2 и облучение дозой 4,5 Дж/см<sup>2</sup> приводило к гипоксии 26% клеток. Такая разница, возможно, объясняется наличием остатков сенсibilизатора в кровотоке после введения большой дозы [35]. Гипоксия может быть обратимой в зависимости от дозы лекарства. Оксигенацию опухоли можно контролировать путём фракционированной подачи света, когда в моменты выключения света кровотоки будут частично восстанавливаться [36].

Следует отметить, что нарушение кровообращения в процессе ФДТ само по себе без прямого цитотоксического воздействия на опухолевые клетки может вызывать разрушение опухоли. Так, было показано, что если облучение

проводить немедленно после введения сенсibilизаторов (таких как фотопорфирина и NРe6), когда концентрация лекарства в крови максимальная и лекарство еще не успело накопиться в опухолевых клетках, наступает некроз опухоли [37]. По этому же принципу работают сенсibilизаторы сосудистого действия, такие как Тукад (палладий бактериофеофорбид) [38] и MV6401 (пирофеофорбид, Santa Barbara, США) [40]. Фотоактивация Тукада путём облучения сразу после его введения вызывает повреждение сосудов опухоли, результатом которого становятся обширные кровоизлияния, ишемия опухоли и её некроз. Эффективность Тукада у лабораторных животных через 90 дней после ФДТ при подкожных опухолях составляет 73%, при костных опухолях - 50% [39]. Интересно отметить, что существуют также сенсibilизаторы, не оказывающие влияния на кровеносные сосуды, такие, например, как катионные бензофенотиазиновые сенсibilизаторы [41]. Процесс нарушения кровоснабжения является необратимым и за ним следует некроз опухоли.

### **3.3. Реакция иммунной системы в ответ на ФДТ.**

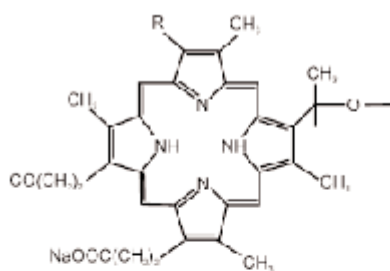
В начале 90-х годов появились публикации об инфильтрации лимфоцитов, лейкоцитов и макрофагов в тканях подвергнутых ФДТ, что означает активацию иммунной системы в ответ на ФДТ [42].

В основе селективности разрушения опухолевой ткани в результате ФДТ могут лежать различия в интенсивности иммунного ответа со стороны нормальной ткани и опухоли. Иммунный ответ опосредуется такими факторами, как вазоактивные вещества, компоненты системы комплемента, белки острой фазы, протеиназы, пероксидазы, хемоаттрактанты лейкоцитов, цитокины, факторами роста и другими иммуномодуляторами [42]. Было показано, что в ответ на ФДТ увеличивается уровень воспалительных цитокинов, таких как IL-6 и IL-1 [43]. Получены доказательства, что ФДТ активирует накопление нейтрофилов, что способствует замедлению роста опухоли [44]. Korbelyk и др. показали, что долгосрочные эффекты ФДТ у мышей нормального типа и мышей с иммунодефицитом отличаются. У мышей с иммунодефицитом рецидив опухоли наблюдался гораздо чаще. Полученные результаты доказывают, что первичным эффектом ФДТ является разрушение опухолевой ткани, а ответ иммунной системы направлен на удаление оставшихся выживших опухолевых клеток [45, 46]. Интересные результаты были получены Henderson и др., которые с успехом использовали лизат опухолевых клеток, полученный после облучения с Фотофрином, для вакцинации мышей с целью предотвращения развития опухоли [47]. Такого рода ФДТ вакцины, скорее всего, индуцируют цитотоксический ответ Т-клеток, что связано с увеличением экспрессии IL-2. Высказывается предположение, что ФДТ может быть использована в качестве системной иммунной терапии [47]. Дополнительные исследования необходимы для получения сходных результатов на пациентах, прошедших процедуру ФДТ.

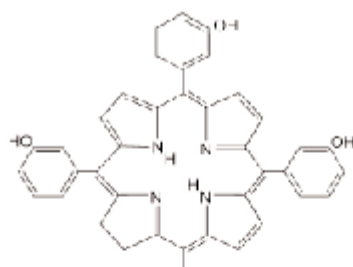
## **4. СЕНСИБИЛИЗАТОРЫ ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ.**

Сенсibilизаторы на основе порфиринов были названы сенсibilизаторами первого поколения. Фотофрин (рисунок) является смесью моно- и олигомерных порфиринов. Широко применяется для лечения ранних и поздних форм рака легких, рака мочевого пузыря, рака желудка, ранних форм рака матки. Прошёл проверки для возможного лечения саркомы Капоши, рака головы и шеи, мозга, кишечника, молочной железы и кожи [12]. Хотя сенсibilизаторы первого поколения отвечают определенным критериям идеального сенсibilизатора, они имеют ряд недостатков. Так, Фотофрин имеет пик поглощения 630 нм, что недостаточно для поражения обширных и глубоко расположенных опухолей. Кроме того, этот препарат имеет длительное время выведения от 7 до 14 дней, что означает высокую фототоксичность кожи. Несмотря на явные недостатки, в США в период 1978-1993 гг. курс лечения с Фотофрином прошли свыше 5000 больных.

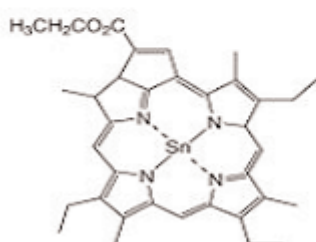




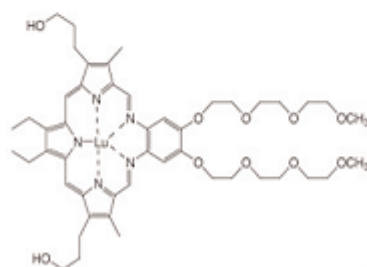
**Фотофрин**



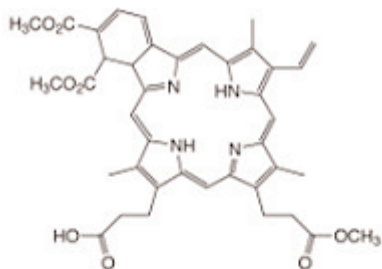
**мета-тетрагидроксифенил хлорин (Foscan)**



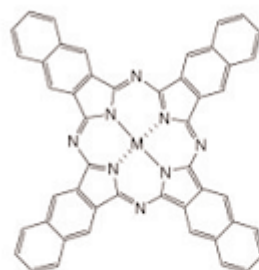
**Sn-этиопурпурин**



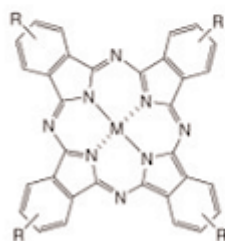
**Тексафирины**



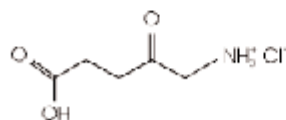
**Производные бензопорфирина  
(Vertiporphirin)**



**Нафталцианины**



**Фталоцианины**



**5-Аминолевулиновая кислота (ALA)**

**Рисунок.**  
Химические структуры основных фотосенсибилизаторов.

Наряду с используемыми препаратами первого поколения (Фотофрин, Фотосан, Фотогем), активно идут разработки сенсibilизаторов второго поколения. Основные требования к препаратам можно сформулировать следующим образом:

- 1) должны быть химически чистыми и легко синтезироваться, поскольку многокомпонентный сенсibilизатор плохо очищается от примесей и соответственно будет трудно прогнозировать его эффекты;
- 2) иметь высокий квантовый выход триплетного состояния с энергией не меньше 94 кДж/моль;
- 3) иметь интенсивный максимум поглощения в области 700-800 нм, что обеспечивает максимальную глубину проникновения света в ткани;
- 4) обладать низкой токсичностью и легко выводиться из организма;
- 5) иметь высокую селективность к опухолевым клеткам и не накапливаться в нормальных тканях;
- 6) иметь низкую фототоксичность для кожи;
- 7) обладать хорошей флуоро/хемилюминесценцией для надёжной диагностики опухоли;
- 8) быть устойчивыми при хранении, хорошо растворяться в биологических жидкостях и растворителях при введении в организм.

Если удастся найти соединение, обладающее всеми этими свойствами, то можно будет говорить об идеальном сенсibilизаторе для ФДТ [12]. Многочисленные синтезированные соединения лишь приближаются к этому стандарту.

Препараты второго поколения сенсibilизаторов являются химически чистыми, имеют максимум поглощения больше 650 нм и обладают низкой фототоксичностью для кожи.

## **5. СЕНСIBILИЗАТОРЫ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ.**

### **5.1. Производные хлорофилла *a* и бактериохлорофилла *a*.**

Производные хлорофилла *a* и бактериохлорофилла *a* интенсивно изучают с целью создания сенсibilизаторов второго поколения. Они поглощают свет в области 660-740 нм и 770-820 нм. Немалую роль в разработке этих соединений имеет доступность сырья: ежегодный биосинтез хлорофилла составляет около миллиарда тонн.

Природный хлорофилл *a* недостаточно устойчив для использования в ФДТ. Большой стабильностью обладает феофорбид *a*, поглощающий в области 660 нм, однако он плохо растворим в воде, поэтому предлагаются производные феофорбида с двумя, тремя и более гидроксильными группами [38] и глюкозо- и галактозо-производные феофорбида [48,49].

Бактериохлорофилл *a* - основной фотосинтетический пигмент пурпурных бактерий. Поглощает в области 740-750 нм. По аналогии с хлорофиллом *a* получены производные бактериохлорофилла и среди них бактериопурпурин с полосой поглощения в области 820 нм [13]. Производные бактериохлорофилла *a* по своим спектральным и фотофизическим характеристикам являются перспективными соединениями для ФДТ.

#### **5.1.1. Хлорин *e6* (NPe6).**

Другим производным хлорофилла является хлорин 6. Его полиаминные производные получили названия MACE (monoaspartyl chlorine *e6*, NPe6) и DACE (diaspartyl chlorine *e6*) [50]. Эти препараты водорастворимы, имеют низкую фоточувствительность на коже. В Японии (компания Nippon Petrochemicals) используют MACE для лечения рака кожи и легких [51]. Среди отечественных препаратов следует отметить Фитодитазин (N-диметилглюкаминная соль хлорина *e6*), выпускаемый компанией Вета-Гранд. Высокая эффективность ФДТ с использованием Фитодитазина показана при лечении рака легкого, заболеваний гинекологического профиля, рака простаты [52].

*5.1.2. Мета-тетрагидроксифенил хлорин.*

На международном рынке широко используется коммерческий препарат под названием Foscan (мета-тетрагидроксифенил хлорин, m-THPC) (рисунок), разработанный Scotia Pharmaceutical (Англия). ФДТ с этим лекарством применяется для лечения рака бронхов и пищевода [53, 54]. Недостатком препарата является плохая растворимость в воде, поэтому для его применения необходимо приготовление растворимых форм для введения в организм.

*5.1.3. Пурпурины.*

Наиболее удачный представитель этого класса – Sn-этиопурпурин (SnET2) [55], коммерческое название Purlytin (Santa Barbara, США). Препарат поглощает свет в области 660 нм, не растворим в воде, что требует приготовления липосомальных форм для введения в организм. Это лекарство находится на стадии клинических испытаний лечения метастатического рака молочной железы, саркомы Капоши [56, 57], рака простаты [58].

*5.1.4. Тексафирины.*

Тексафирины (рисунок) - синтетические водорастворимые производные порфирина [59]. Поглощают свет в области 720-760 нм, что увеличивает глубину проникновения света и, соответственно, повышает эффективность лечения. Выпускается в виде коммерческих лекарственных форм: LUTRIN для лечения раковых заболеваний [60, 61], ANTRIN для лечения атеросклероза [62], OPTRIN для лечения возрастной макулярной дегенерации [63], XCYTRIN (комплекс с гадулином) в качестве контрастного вещества для процедуры магнитного резонанса и для лечения метастазов мозга [64].

**6. ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОПОРФИРИНА.**

Производные бензопорфирина поглощают свет в области 690 нм, быстро выводятся из организма, накапливаются в опухолях, не растворимы в воде, требуют приготовления липосомальных форм. Производится фирмой QLT Pharmaceutical (Канада) под названием Vertiporfin (рис.) для лечения немеланомного рака кожи [65]. Под коммерческим названием Visudyne препарат успешно применяется для лечения возрастной макулярной дегенерации [66].

**7. ФТАЛОЦИАНИНЫ.**

Фталоцианины (рисунок) имеют четыре бензольных кольца, сопряжённых с макроциклом, поглощают свет в области 670 нм, плохо растворимы в воде. Для повышения растворимости используют металлокомплексы с цинком, алюминием, кремнием. Цинковый комплекс фталоцианина производится фирмой QLT Phototherapeutic (Швейцария) и проходит клинические испытания при лечении карцином верхних отделов пищеварительного тракта [67]. Среди отечественных препаратов следует отметить препарат Фотосенс (алюминий-сульфотфалоцианин), который прошел все стадии клинических испытаний и разрешен к применению Минздравом России. ФДТ с Фотосенсом успешно применяется для лечения опухолей бронхиального дерева, печени, рака молочной железы, рака кожи и пищеварительного тракта [68, 69].

Нафталоцианины имеют максимум поглощения в области хорошей проницаемости света через ткани при 750-780 нм, что позволяет их использовать для лечения глубокопигментированных меланом [70, 71].

**8. 5-АМИНОЛЕВУЛИНОВАЯ КИСЛОТА.**

Принципиально новым подходом является ФДТ с помощью эндогенной фотосенсибилизации, когда в организм вводится предшественник фотосенсибилизатора. Таким предшественником является 5-аминолевулиновая кислота (ALA) (рисунок), которая, попадая в организм, участвует в реакциях биосинтеза гема, превращаясь в протопорфин IX [72]. Протопорфин IX является активным фотосенсибилизатором и поглощает свет при 630 нм. Накопление протопорфина в опухоли происходит быстро с высокой контрастностью флуоресценции по отношению к нормальным тканям, что позволяет использовать препарат в диагностических целях. 5-ALA выпускается на рынок в виде препарата Levulan®



и при наружном нанесении успешно применяется для лечения кожных заболеваний, немеланомного рака кожи, поверхностной базальной карциномы [73, 74]. Среди отечественных аналогов следует отметить препарат Аласенс. Согласно последним научным сообщениям, флуоресцентные свойства этого препарата используются в диагностических целях для лазерной флуоресцентной спектроскопии у пациентов с раком легких, мочевого пузыря и яичников [75-77].

## 9. НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ФДТ.

В последние годы серьёзные исследования проводятся в области направленной фотодинамической терапии. Метод основан на точной доставке сенсibilизатора к опухолевым клеткам. Для этой цели могут быть использованы моноклональные антитела. Проводились работы по созданию комплексов с антителами таких препаратов, как NРe6, гематопорфирин, Foscan [78-80]. В качестве носителей могут быть использованы лиганды к рецепторам на опухолевых клетках, например таким как рецептор для липопротеинов низкой плотности [81, 82]. Для гормонально-зависимых опухолей мишенью могут служить эстрогеновые или бензодиазепиновые рецепторы [83, 84]. Липосомы и иммунолипосомы также могут входить в состав комплексов с фотосенсibilизаторами [85]. Разработка этих методов сталкивается с определенными трудностями, такими как необходимость преодоления физиологических барьеров и проницаемость сосудов, которые не позволяют приступить к проверке метода в клинической практике [86].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Методу фотодинамической терапии рака больше 30 лет. За это время выполнен огромный объем клинических исследований. Успешно прошли курс лечения тысячи больных. В таблице суммированы данные по зарубежным и отечественным сенсibilизаторам и стадии, на которых находятся данные препараты. Приведенный перечень свидетельствует о серьезном интересе, который проявляет научный мир к развитию фотодинамической терапии рака. Неуклонно растет число новых сенсibilизаторов, которые либо уже испытываются, либо в скором времени такие испытания с ними будут начаты.

Таблица. Перечень фотосенсibilизаторов.

Сенсibilизатор	Коммерческое название	Страна происхождения	Применение	Пик поглощения
Производные гематопорфирина	Фотофрин Фотогам	США Европа Россия	Рак матки, легких, пищевода, мочевого пузыря, интестинального тракта, мозга	630 нм
Бензопорфирин	Ventrporfin, Vesidume	США, Европа	Базально-клеточная карцинома, возрастной макулярной дегенерации	689 нм
Мезо-тетрагидрокси-фенилхлорин	Foscan	Англия	Рак головы и шеи, простаты, бронхов и поджелудочной железы	652 нм
5-амино-левулиновой кислота	Levafin Аласенс	Европа, Россия	Базально-клеточная карцинома, рак головы и шеи, диагностика рака мозга, мочевого пузыря, яичников	635 нм
Си-этиовуретидин	Purlytin	США	Рак молочной железы, простаты, саркома Капоши	660 нм
Тексафорины	LUTRIN OPTRIN ANTRIN XCYTRIN		Рак матки, простаты, мозга, атеросклероз, возрастной макулярной дегенерации	732 нм
Хлорин еб	Фотодизин	Россия	Рак легких, простаты	662 нм
Фталоцианины	Фотосенс	Россия	Рак бронхов, печени, кожи, молочной железы, интестинального тракта	670 нм

ЛИТЕРАТУРА

1. *Daniell M.D., Hill J.S.* (1991) *Aust. NZ. J. Surg.*, **61**, 340-348.
2. *Raab O.Z.* (1900) *Biol.*, **39**, 524-539.
3. *Tappenier H., Jesionik A.* (1903) *Munch. Med. Wochenschr.*, **1**, 2042.
4. *Tappenier H., Jodlbauer A.* (1907) in: *Gesammte Untersuchungen uber die photodynamische Erscheinung*. Vodel, F.C.W., Leipzig.
5. *Scherer H.* (1841) *Ann. de Chem. u Pharm.*, **40**, 1-7.
6. *Policard A.* (1924) *Soc. Biol. Paris*, **91**, 1423-1434.
7. *Lipson R.L., Baldes E.J.* (1960) *Arch. Dermatol.*, **82**, 508-516.
8. *Dougherty T.J., Grindey G.B., Fiel R., Weishaupt K., Boyle D.G.* (1975) *J. Natl. Cancer Inst.*, **55**, 115-118.
9. *Dougherty T.J., Mang T.S.* (1987) *Photochem. Photobiol.*, **46**, 67-74.
10. *Woodburn K., Kessel D.* (1995) *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **27**(5), 499-506.
11. *Kessel D., Thompson P., Nantwik K.* (1987) *Photochem. Photobiol.*, **45**(6), 787-790.
12. *Pushpan S.K., Venkatraman S., Anand V., Sankar J. et al.* (2002) *Curr. Med. Chem., Anti-Cancer Agents*, **2**, 187-207.
13. *Миронов А.Ф.* (1996) *Соросовский образовательный журнал*, №8, 32-40.
14. *Gomer C.J., Razum N.J.* (1984) *Photochem. Photobiol.*, **40**, 435-439.
15. *Moan J., Berg K.* (1991) *Photochem. Photobiol.*, **53**, 549-553.
16. *Moan J.* (1990) *Photochem. Photobiol. B: Biol.*, **6**, 343-344.
17. *Moan J., Berg E., Kvam A., Western A., Malik Z., Ruck A., Schneckenburger W.A.* (1989) in: *Photosensitizing Compounds: Their Chemistry, Biology, and Clinical Use*, pp. 95-107, Wiley, Chichester, UK.
18. *Girrotti A.* (1990) *Photochem. Photobiol.*, **51**, 497-509.
19. *Boegheim J.P., Scholte H., Dubbelman E., Beems E.M., Raap A., Van Steveninck J.J.* (1987) *Photochem. Photobiol. B: Biol.*, **1**, 61-73.
20. *Specht K., Rodgers M.* (1990) *Photochem. Photobiol.*, **51**, 319-324.
21. *Salet C., Moreno G.J.* (1990) *Photochem Photobiol B: Biol.*, **5**, 133-150.
22. *Roberts W., Liaw L., Berns M.* (1989) *Lasers Surg. Med.*, **9**, 102-108.
23. *Gomer C.* (1980) *Cancer Let.*, **11**, 161-167.
24. *Ramakrishnan N., Oleinick N., Clay M., Horng M., Antunez A., Evans H.* (1989) *Photochem. Photobiol.*, **50**, 373-378.
25. *Bellnier D., Dougherty T.* (1982) *Photochem. Photobiol.*, **36**, 43-47.
26. *Henderson B., Donovan J.* (1989) *Cancer Res*, **49**, 6896-6900.
27. *Lim H., Parker D., Marcus A.* (1986) *Clin. Res.*, **34**, 763.
28. *Kerdel F., Soter N., Lim H.* (1987) *Invest. Derm.*, **88**, 277-280.
29. *Reed M., Miller F., Weiman T., Tseng M., Pietsch C.* (1988) *J. Surg. Res.*, **45**, 452-459.
30. *Reed M., Schuschke D., Ackermann D., Harty J., Miller F., Weiman T.* (1989) *J. Urol.*, **142**, 865-868.
31. *Nelson J., Liaw L., Orenstein A., Roberts W., Berns M.* (1988) *J. Natl. Cancer Inst.*, **80**, 1599-1605.
32. *Morgan A., Garbo G., Keck R., Eriksen L., Selman S.* (1990) *Photochem. Photobiol.*, **51**, 589-592.
33. *Star W., Marijnissen H., Franken K., Reinhold H.* (1986) *Cancer Res.*, **46**, 2532-2540.
34. *Henderson B., Fingar V.* (1989) *Photochem. Photobiol.*, **49**, 299-304.
35. *Henderson B., Fingar V.* (1987) *Cancer Res.*, **47**, 3110-3114.
36. *Gibson S., VanDerMeid K., Murant R., Hilf R.* (1990) *Cancer Res*, **50**, 7236-7241.
37. *Henderson B., Bellnier D.* (1989) In *Photosensitizing Compounds: Their Chemistry, Biology, Clinical Use*, Wiley, Chichester, UK, pp. 121-125.
38. *Brandis A., Mazor O., Neumark E., Salomon Y., Scherz A.* (2005) *Photochem. Photobiol.*, **81**(4), 983-994.

39. Koudinova N., Pinthus J. Brandis A., Brenner O., Scherz A. Salomon Y. (2003) *Int. J. Cancer*, **104**, 782-789.
40. Dolmans D. (2002) *Cancer Res.*, **62**, 2151-2156.
41. Cincotta A., Cincotta L., Foley J. (1990) *Proc. SPIE*, **1203**, 202-210.
42. Henderson B.W., Dougherty T.J. (1992) *Photochem. Photobiol.* **55**, 145-157.
43. Gollnick S.O., Liu X., Owczarczak B., Musser D.A. (1997) *Cancer Res.*, **57**, 3904-3909.
44. de Vree W.J. (1996) *Cancer Res.*, **56**, 2908-2911.
45. Korbelik M., Krosł G., Krosł J., Dougherty G.J. (1996) *Cancer Res.*, **56**, 5647-5652.
46. Korbelik M., Dougherty G.J. (1999) *Cancer Res.*, **59**, 1941-1946.
47. Gollnick S.O., Vaughan L., Henderson B.W. (2002) *Cancer Res.*, **62**, 1604-1608.
48. Аксенова А., Себякин Ю., Миронов А. (2000) *Биоорган. химия*, **26**(2), 126-129.
49. Аксенова А., Себякин Ю., Миронов А. (2001) *Биоорган. химия*, **27**(2), 145-150.
50. Robert W.G., Shiau F., Nelson J., Smith K., Berns M. (1988) *J. Natl. Cancer Inst.*, **80**(5), 330.
51. Taber S.W., Fingar V.H., Coots C.T., Weiman T.J. (1998) *Clin. Cancer Res.*, **4**, 2741-2746.
52. Язудаев Д., Сорокатый А., Мартов А., Маркова М. (2007) *Урология* **4**, 34-37.
53. Grosjean P., Savary J., Wagnieres G. (1993) *Laser Med. Sci.*, **8**, 235-243.
54. Savary J.F., Monnier P., Fontolliet C. (1997) *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, **123**, 162-163.
55. Morgan A., Rampersaud A., Keck R., Selman S. (1987) *Photochem. Photobiol.*, **46**, 441-445.
56. Hunt D.W. (2002) *IDrugs*, **5**(2), 180-186.
57. Kaplan M., Somers R.H., Greenburg R., Ackler J. (1998) *J. Surg. Oncol.*, **67**, 121-125.
58. Selman S.H., Keck R.W., Hampton J. (1996) *J. Urol.*, **156**, 258-260.
59. Young S.W., Woodburn K., Wright M., Mody T., Fan Q., Sessler J. (1996) *Photochem. Photobiol.*, **63**, 892-897.
60. Sessler J., Miller R. (2000) *Biochem. Pharmacol.*, **59**, 733-739.
61. Du K., Mick R., Bush T., Shu T., Hahn S. (2006) *Laser Surg. Med.*, **38**(5), 427-434.
62. Rockson S., Lorenz D., Cheong W. Woodburn K. (2000) *Circulation*, **102**, 2322-2324.
63. Renno R., Miller J. (2001) *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **52**(1), 63-78.
64. Hischenberg Y., Wu G, Madsen S. (2007) *Minim. Invasive Neurosurg.*, **50**(6), 318-322.
65. Levy J., Waterfield E., Richter A. (1994) *Proc. SPIE*, **2078**, 99-101.
66. Satio M., Iida I., Nagayama D. (2008) *Br. J. Ophthalmol.*, **9**, 23-25.
67. Ochsner M.J. (1996) *Photochem. Photobiol. B.*, **32**(1-2), 3-9.
68. Sobolev A., Stranadko E. (1997) *Int. Photodyn.*, **16**, 2-6.
69. Zharkova N. (1994) *Proc SPIE*, **2325**, 400-404.
70. Soncin M.J. (1998) *Photochem. Photobiol. B Biol.*, **42**, 202-206.
71. Brasseur N., Nguyen T., Langlois R. (1994) *J. Med. Chem.*, **37**, 415-420.
72. Kennedy J., Pottier R. (1992) *J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, **14**, 275-292.
73. Calzavara-Pinton P., Venturini M., Sala R., Zane C. (2008) *Br. J. Dermatol.*, **159**(1), 137-144.
74. Klein A., Babilas P. Karrer S., Landthaler M. (2008) *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, **4**, 15-18.
75. Патока Е., Харнас С., Рыбин В., Каримова Н. (2002) Тезисы научно-практической конференции "Отечественные противоопухолевые препараты", с.136.
76. Вакуловская Е., Губин А., Поддубный Б., Вакурова Е. (2005) *Рос. биотерапев. журн.*, **1**(4), 32-37
77. Поддубный Б., Губин А., Шолохов В., Вакурова Е., Блюменберг К. (2005) *Сов. онкология*, **7**(3), 21-26.

## ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РАКА

78. Mew D., Wat C.K., Towers G.H., Levy J.G. (1983) *J. Immunol.*, **130**, 1473-1477.
79. Goff B.A., Bamberg M., Hasan T. (1991) *Cancer Res.*, **51**, 4762-4767.
80. Vrouenraets M.B. (1999) *Cancer Res.*, **59**, 1505-1513.
81. Konan Y.N., Gurny R., Allemann E. (2002) *J. Photochem. Photobiol. B*, **66**, 89-106.
82. Polo L., Vaduga G., Jori G., Reddy E. (2002) *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **34**, 10-23.
83. Dougherty T.J. (2002) *Photochem. Photobiol.*, **76**, 91-97.
84. Swamy N., James D.A., Mohr S.C., Hanson R.N. (2002) *Bioorg. Med. Chem.*, **10**, 3237-3243.
85. Richter A.M. (1993) *Photochem. Photobiol.*, **57**, 1000-1006.

Поступила: 12. 11. 2008.

## PHOTODYNAMIC THERAPY: SEARCH FOR IDEAL PHOTOSENSITIZER

*N. Kudinova<sup>1</sup>, T. Berezov<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Institute of Biomedical Chemistry RAMS, Russia

<sup>2</sup>People's Friendship University, Medical School, Department of Biochemistry,  
Miklukho-Maklay str., 8, Moscow, 117198 Russia; tel.: (7 495) 434-0412; e-mail: natakudin@mail.ru

Photodynamic therapy (PDT) is a minimally invasive and promising new modality to combat cancer. The method is based on selective accumulation of sensitizers within tumor cells. The high degree of selectivity offered by this modality has been applied for fluorescent diagnostic of cancer. Photosensitization of a tissue-localized sensitizer generates cytotoxic reactive oxygen species as a result the selective destruction of tumor may be achieved. The PDT's major advantages compared to traditional methods of cancer treatment are better selectivity, low skin and general toxicity.

This review highlights first and second generations of sensitizers, their photosensitizing abilities and drawbacks. Future developments in PDT will certainly include the discovery of new photosensitizers and a broadening of the applications of the treatment by various means.

**Key words:** photodynamic therapy, cancer, photosensitizers, methods of treatment, fluorescence diagnostics.