

# СОНОДИНАМИЧЕСКАЯ И СОНО-ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ

Д.А. Церковский, Е.Л. Протопович, Д.С. Ступак

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии  
им. Н.Н. Александрова, Лесной, Республика Беларусь

## Резюме

В представляемой публикации авторами произведен анализ результатов применения сонодинамической и соно-фотодинамической терапии с фотосенсибилизирующими агентами различных классов (гематопорфирин, 5-аминолевулиновая кислота, производные хлорина и др.) в экспериментальных исследованиях и клинической онкологии. В ряде *in vitro* и *in vivo* исследований доказана высокая противоопухолевая эффективность указанных выше методов лечения. Ультразвуковое воздействие с частотой импульсов 1–3 МГц и интенсивностью от 0,7 до 5 Вт/см<sup>2</sup> в отдельности и в комбинации с фотооблучением экспериментальных опухолей, позволяет существенно повысить эффективность лечения. Это стало основой для апробации методов у пациентов со злокачественными новообразованиями различных локализаций. Учеными из стран Юго-Восточной Азии представлены предварительные результаты применения сонодинамической и соно-фотодинамической терапии с фотосенсибилизаторами в лечении злокачественной патологии молочной железы, желудка, пищевода, предстательной железы, легкого и головного мозга. Анализ полученных данных свидетельствует об отсутствии серьезных нежелательных явлений и повышении противоопухолевой эффективности лечения, в которое были включены данные методы лечения с фотосенсибилизаторами хлоринового ряда.

**Ключевые слова:** сонодинамическая терапия, соно-фотодинамическая терапия, фотосенсибилизаторы, злокачественные новообразования.

**Для цитирования:** Церковский Д.А., Протопович Е.Л., Ступак Д.С. Сонодинамическая и соно-фотодинамическая терапия в онкологии // Biomedical Photonics. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 31–46. doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-2-31-46

**Контакты:** Церковский Д.А., email: tzerkovsky@mail.ru.

## SONODYNAMIC AND SONO-PHOTODYNAMIC THERAPY IN ONCOLOGY

Tzerkovsky D.A., Protopovich E.L., Stupak D.S.

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Lesnoy, Republic of Belarus

## Abstract

In the present publication, authors have analyzed the results of using sonodynamic and sono-photodynamic therapy with photosensitizing agents of various classes (hematoporphyrin, 5-aminolevulinic acid, chlorin derivatives, etc.) in experimental oncology. In a number of *in vitro* and *in vivo* studies, the high antitumor efficacy of the above treatment methods has been proven. Ultrasonic treatment with a pulse frequency of 1–3 MHz and an intensity of 0.7 to 5 W/cm<sup>2</sup>, independently and in combination with photo-irradiation of experimental tumors, can significantly improve the cytotoxic properties of photosensitizers. This became the basis for testing the methods in patients with malignant neoplasms of various localizations. Scientists from South-East Asia presented the preliminary results of the use of sonodynamic and sono-photodynamic therapy with photosensitizers in the treatment of malignant pathology of the mammary gland, stomach, esophagus, prostate, lung and brain. Analysis of the obtained data indicates the absence of serious adverse events and an increase in the antitumor efficacy of treatment, which included these treatment methods with chlorin-type photosensitizers.

**Key words:** sonodynamic therapy, sono-photodynamic therapy, photosensitizers, malignant tumors.

**For citations:** Tzerkovsky D.A., Protopovich E.L., Stupak D.S. Sonodynamic and sono-photodynamic therapy in oncology, *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8, no. 2, pp. 31–46. (in Russian) doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-2-31-46

**Contacts:** Tzerkovsky D.A., email: tzerkovsky@mail.ru.

## Введение

В настоящее время широко изучается возможность использования ультразвукового излучения (УЗ) в качестве противоопухолевого агента. Исследование биологических эффектов ультразвуковых колебаний различной частоты, интенсивности и продолжительности действия показало, что УЗ обладает соответствующей активностью [1, 2].

По мнению ряда авторов, УЗ с частотой импульсов 0,5–3 МГц и интенсивностью 0,5–5 Вт/см<sup>2</sup> способно увеличивать цитотоксичность различных химиопрепаратов, что связано с увеличением проницаемости клеточных мембран и реализацией эффектов кавитации, гипертермии и соно-индуцированного свободно-радикального окисления биологических структур опухолевой клетки [3–5]. Новое направление получило название «сонодинамическая терапия» (СДТ), а такие препараты принято называть соносенсибилизаторами (СС). К классу СС, в первую очередь, относят радиосенсибилизаторы (димексид, метранидазол) и ряд химиопрепаратов (блеомицин, адриамицин, цисплатин, этопозид, 5-фторурацил и др.) [6, 7].

Вместе с тем, в начале 90-х гг. XX века группой исследователей из Токио под руководством Т. Yumita [8] были опубликованы первые результаты, подтверждающие высокую эффективность СДТ с фотосенсибилизатором (ФС) гематопорфирин.

В последние годы были опубликованы результаты исследований *in vitro* и *in vivo*, свидетельствующие о высокой противоопухолевой эффективности предложенного метода в лечении ряда нозологических форм злокачественных опухолей (рак молочной железы, легкого, печени, кишечника, поджелудочной железы, саркома мягких тканей, меланома кожи, остеосаркома, асцитные формы новообразований яичника, лейкемии, глиомы [4, 9]). Основные результаты данных исследований представлены в табл. 1 и 2.

В ряде публикаций авторами представлены данные о синергетическом усилении цитотоксичности фотосенсибилизаторов при комбинированном воздействии на сенсibilизированную опухолевую клетку нескольких физических факторов (ультразвуковое и лазерное излучение) [1, 4, 32–34]. Данное направление получило название соно-фотодинамическая терапия (СФДТ). Результаты основных исследований с использованием СФДТ представлены в табл. 3.

### Основные механизмы СФДТ

В основе противоопухолевого соно-фотодинамического эффекта лежат реакции, развивающиеся:

1. при фотодинамическом воздействии:

– прямое цитотоксическое воздействие за счет свободно-радикального окисления биологических структур (рис. 1) [43, 44];

– нарушение кровоснабжения опухолевой ткани за счет повреждения эндотелия кровеносных сосудов, питающих опухоль (рис. 1) [43–45];

– активация компонентов системы иммунитета (рис. 1) [43–45].

2. при сонодинамическом воздействии:

– физические процессы (рис. 2) [1, 2, 46];

– физико-химические процессы (рис. 2) [1, 2, 46];

– биологические реакции (рис. 2) [1, 2, 46].

Результатом всех выше перечисленных реакций, протекающих в опухолевой клетке, при комбинированном воздействии фотосенсибилизирующих агентов, ультразвукового и лазерного излучений являются апоптоз, некроз и аутофагия [1, 2, 43–46].

Апоптоз развивается вследствие реализации сонодинамического и фотодинамического эффектов при низкой интенсивности излучений, некроз – при использовании излучений высокой интенсивности. В первом случае триггерным механизмом является нарушение целостности мембран митохондрий и лизосом, приводящее к быстрому высвобождению митохондриального цитохрома С в цитозоль с последующей активацией апоптосомы и прокаспазы-3 [1, 2, 43–46]. Во втором случае (характерно для фотодинамического воздействия) таковым является повреждение компонентов микроциркуляторного русла опухоли с развитием сосудистого стаза, тромбоза и полнокровия. По мнению большинства авторов, основополагающим моментом, запускающим процесс некроза, является создание в цитоплазме повышенной концентрации ионов Ca<sup>2+</sup> вследствие нарушения целостности мембран митохондрий и эндоплазматического ретикула. Представленные выше ионы активируют цистеиновые протеиназы – кальпаины – приводящие к разрушению лизосом и высвобождению лизосомальных ферментов (катепсины) с последующим запуском кальпаин-катепсинового пути развития некротической гибели опухолевой клетки [43, 44].

### Опыт клинической апробации СФДТ у пациентов со злокачественными опухолями

Несколькими авторскими коллективами предпринимаются первые попытки применения СДТ и СФДТ в клинических условиях. Получены предварительные результаты, свидетельствующие об эффективности и безопасности предлагаемого метода в лечении метастатического рака молочной железы, опухолей головы и шеи, колоректального рака, опухолей легкого, пищевода, предстательной железы [33, 47–49].

T. Inui et al. сообщили о успешном наблюдении пациентки с терминальной стадией рака молочной железы с инвазией в кожные покровы после предшествующего хирургического лечения (октябрь 2011 г.), пролеченной с использованием Gc protein-derived macrophage-activating factor (GcMAF; внутримышечно;

Таблица 1

Применение сонодинамической терапии в эксперименте *in vitro*

Table 1

Application of sonodynamic therapy in an *in vitro* experiment

Авторы Authors	Штамм опухоли Tumor strain	ФС, доза (мг/кг) PS, dose (mg/kg)	Параметры ультразвука Ultrasound parameters	Эффективность Efficacy
Xiong W. et al., 2015 [10]	Саркома 180 Sarcoma 180	Синопорфин натрия, 0,05 мкг/мл Synoporphyrin sodium, 0.05 mkg/ml	1,1 МГц 2 Вт 0,5; 1 и 1,5 мин 1,1 MHz 2 W 0.5; 1 and 1.5 minutes	Количество жизнеспособных клеток: ФС + УЗ (0,5 мин) – 63,54%; ФС + УЗ (1 мин) – 48,79%; ФС + УЗ (1,5 мин) – 19,55% (p<0,05). Количество апоптотических клеток: контроль – 4,1%; ФС + УЗ (0,5 мин) – 44,2%; ФС + УЗ (1 мин) – 49,15%; ФС + УЗ (1,5 мин) – 79,5% (p<0,05). Amount of viable cells: PS + US (0.5 minute) – 63.54%; PS + US (1 minute) – 48.79%; PS + US (1.5 minute) – 19.55% (p<0.05) Amount of apoptotic cells: PS + US (0.5 minute) – 44.2%; PS + US (1 minute) – 49.15%; PS + US (1.5 minute) – 79.5% (p<0.05)
Sun H. et al., 2015 [11]	Адено-карцинома эндометрия Ishikawa, HEC-1a Endometrial adeno-carcinoma, Ishikawa, HEC-1a	Гемато-порфирин, 15 и 50 мкг/мл Hematorporphyrin, 15 and 50 mkg/ml	1 МГц, 1 Вт/см <sup>2</sup> ; 1 мин – Ishikawa; 1 МГц, 2 Вт/см <sup>2</sup> , 4 мин – HEC-1a 1 MHz, 1 W/cm <sup>2</sup> , 1 minute – Ishikawa; 1 MHz, 2 W/cm <sup>2</sup> ; 4 minutes – HEC-1a	Количество жизнеспособных клеток: Ishikawa: контроль – 100%; ФС – 85%; УЗ – 45%; ФС + УЗ – 25% (p<0,01). HEC-1a: контроль – 100%; ФС – 50%; УЗ – 80%; ФС + УЗ – 15% (p<0,01). Количество апоптотических клеток: Ishikawa: контроль – 0%; ФС – 10%; УЗ – 90%; ФС + УЗ – 95% (p<0,05). HEC-1a: контроль – 10%; ФС – 45%; УЗ – 20%; ФС + УЗ – 70% (p<0,01). Amount of viable cells: Ishikawa: control – 100%, PS – 85%, US – 45%, PS + US – 25% (p<0.01) HEC-1a: control – 100%, PS – 50%, US – 80%, PS + US – 15% (p<0.01). Amount of apoptotic cells: Ishikawa: control – 0%, PS – 10%, US – 90%, PS + US – 95% (p<0.05) HEC-1a: control – 10%, PS – 45%, US – 20%, PS + US – 70% (p<0.01).

Количество апоптотических клеток  
в группе ФС + УЗ –  $27.2 \pm 3.4\%$  ( $p < 0.05$ );  
Активные формы  $O_2$  –  $32.6 \pm 2.2\%$  ( $p < 0.05$ ) по сравнению с контролем,  
УЗ, ФС.  
Amount of apoptotic cells:  
in PS + US group –  $27.2 \pm 3.4\%$  ( $p < 0.05$ )  
Reactive oxygen species –  $32.6 \pm 2.2\%$  ( $p < 0.05$ ) in comparison with control, US  
and PS.

Li Y.N. et al., 2015 [12]	Остеосаркома UMR106 Osteosarcoma UMR106	5-аминолевулиновая кислота(5-АЛК), 2 мкг/мл 5-aminolevulinic acid (5-ALA), 2 mkg/ml	1 МГц, 2 Вт/см <sup>2</sup> , 7 мин 1 MHz, 2 W/cm <sup>2</sup> , 7 minutes	Количество апоптотических клеток в группе ФС + УЗ – $27.2 \pm 3.4\%$ ( $p < 0.05$ ); Активные формы $O_2$ – $32.6 \pm 2.2\%$ ( $p < 0.05$ ) по сравнению с контролем, УЗ, ФС. Amount of apoptotic cells: in PS + US group – $27.2 \pm 3.4\%$ ( $p < 0.05$ ) Reactive oxygen species – $32.6 \pm 2.2\%$ ( $p < 0.05$ ) in comparison with control, US and PS.
Hu Z. et al., 2015 [13]	Меланома Melanoma	5-АЛК, 2 мкг/мл 5-ALA, 2 mkg/ml	1 МГц, 1.5 Вт/см <sup>2</sup> 1 MHz, 1.5 W/cm <sup>2</sup>	В группе ФС + УЗ: количество апоптотических клеток, % генерации активных форм $O_2$ достоверно выше ( $p < 0.05$ ). Отмечена сверхэкспрессия гена miR-34a (в 16 раз выше, чем в группах сравнения). Снижение уровня антиапоптотических факторов (BCL2, CCND1, CDK6, SIRT1). In PS + US group: amount of apoptotic cells, % of reactive oxygen species generation is significantly higher ( $p < 0.05$ ). Marked overexpression of the miR-34a gene (16 times higher than in comparison groups). Reduced anti-apoptotic factors (BCL2, CCND1, CDK6, SIRT1).
Liu X. et al., 2015 [14]	Остеосаркома MG-63 Osteosarcoma MG-63	Гемато-порфирин, 20 мкг/мл Hemato-porphyrin, 20 mkg/ml	1 Вт/см <sup>2</sup> , 0.5 мин 1 W/cm <sup>2</sup> , 0.5 minutes	В группе ФС + УЗ отмечено достоверное увеличение интенсивности апоптоза (прокаспазы-3, каспазы 3 и 9). In the PS + US group, a significant increase in the intensity of apoptosis was noted (pro-caspase-3, caspase 3 and 9).
Wang X. et al., 2015 [15]	Гепато-цел- люлярная карциномаHepG2 Hepatocellular car- cinoma HepG2	Гипокреллин В, 2.5 мкг/мл Hypocrellin B, 2.5 mkg/ml	0.46 Вт/см <sup>2</sup> , 8 с 0.46 W/cm <sup>2</sup> 8 seconds	В группе ФС + УЗ выявлено более интенсивное повреждение митохондрий, лизосом, комплекса Гольджи, эндоплазматического ретикулула. In the PS + US group, more intense damage to mitochondria, lysosomes, the Golgi complex, and the endoplasmic reticulum was detected.
Xiang J. et al., 2014 [16]	Карцинома яич- ников человека HO-8910 Human ovar- ian carcinoma HO-8910	Метиленовый синий, 100 мкг/мл Methylene blue, 100 mkg/ml	1.7 МГц, 0.46 Вт/см <sup>2</sup> , 5 с 1.7 MHz, 0.46 W/cm <sup>2</sup> , 5 seconds	Количество колоний HO-8910 в группах: ФС + УЗ – 4 ( $p < 0.05$ ); ФС – 30; УЗ – 25. The number of HO-8910 colonies in groups: PS + US – 4, PS – 30, US – 25 ( $p < 0.05$ ).

Dai S. et al. 2014 [17]	Глиома C6 Glioma C6	Гемато-порфирин, 20 мкг/мл Hemato-porphyrin, 20 mkg/ml	0,6; 0,8 и 1 МГц, 1 Вт/см <sup>2</sup> , 1 мин 0,6, 0,8 and 1 MHz, 1 W/cm <sup>2</sup> , 1 minute	Количество жизнеспособных клеток: при УЗ (0,6 МГц) – 43,2±3,2% при УЗ (0,8 МГц) – 57,1±3,7% при УЗ 1 МГц – 60,2±2,6% Количество апоптотических клеток: контроль – 4,2±0,5% УЗ – 16±0,8%; ФС+УЗ – 49,4±2,6% (p<0,05). Amount of viable cells: US (0,6 MHz) – 43,2±3,2% US (0,8 MHz) – 57,1±3,7% US (1 MHz) – 60,2±2,6% Amount of apoptotic cells: control – 4,2±0,5% US – 16±0,8%; PS + US – 49,4±2,6% (p<0,05)
Li Y.J. et al. 2014 [18]	Рак поджелудочной железы Capan-1 Pancreas carcinoma Capan-1	5-АЛК, 5 мкг/мл 5-ALA, 5 mkg/ml	1 МГц, 2 Вт/см <sup>2</sup> , 5 мин 1 MHz, 2 W/cm <sup>2</sup> , 5 minutes	Количество жизнеспособных клеток: контроль – 100%; УЗ – 85±5,2%; ФС + УЗ – 59,2±7,9% (p<0,05). Количество апоптотических клеток: контроль – 9,1±1,2%; ФС – 9,5±1,2% (p=0,078); УЗ – 13,1±1,5%; ФС + УЗ – 34,6±5,6% (p<0,001). Amount of viable cells: control – 100%, US – 85±5,2%, PS + US – 59,2±7,9% (p<0,05) Amount of apoptotic cells: control – 9,1±1,2%, PS – 9,5±1,2% (p=0,078), US – 13,1±1,5%, PS + US – 34,6±5,6% (p<0,001).
Su X. et al. 2014 [19]	Миелогенная лейкемия человека K562 Human myelogenous leukemia K562	Протопорфирин, 5 мкг/мл Protoporphyrin, 5 mkg/ml	1,1 МГц, 1 Вт/см <sup>2</sup> , 1 мин 1,1 MHz, 1 W/cm <sup>2</sup> , 1 minute	Количество жизнеспособных клеток: контроль – 100%; ФС – 91,1% (p>0,05); УЗ – 85,9% (p>0,05); ФС + УЗ – 39% (p<0,01). Активные формы O <sub>2</sub> ; ФС – 10,13% (p>0,05); УЗ – 5,47% (p>0,05); ФС + УЗ – 23,87% (p<0,01). Amount of viable cells: control – 100%, PS – 91,1% (p>0,05), US – 85,9% (p>0,05), PS + US – 39% (p<0,01) Reactive oxygen species: PS – 10,13% (p>0,05), US – 5,47% (p>0,05), PS + US – 23,87% (p<0,01).

Chen B. et al. 2013 [20]	Аденокарцинома легких человека SPCA-1 Human lung adenocarcinoma SPCA-1	Хлорин $e_6$ 0,2 мг/мл Chlorin $e_6$ 0,2 mg/ml	1 МГц, 1 Вт/см <sup>2</sup> , 1 мин 1 MHz, 1 W/cm <sup>2</sup> , 1 minute	Количество некротических клеток: ФС – 3,73±0,34%; УЗ – 17,62±1,1%; ФС + УЗ – 74,23±1,02% (p<0,05). Amount of necrotic cells: PS – 3,73±0,34%, US – 17,62±1,1%, PS + US – 74,23±1,02% (p<0,05).
Su X. et al. 2013 [21]	Миелоидная лей- кемия человека U937 Myelogenous leukemia human U937	Гемато-порфирин, 5 мкг/мл Hemato-porphyrin, 5 mkg/ml	1,1 МГц, 1 Вт/см <sup>2</sup> , 1 мин 1.1 MHz, 1 W/cm <sup>2</sup> , 1 minute	Количество жизнеспособных клеток контроль – 100%; ФС – 95,1%; УЗ – 82,99%, ФС+УЗ – 45,4% (p<0,05). Количество апоптотических клеток: ФС – 4%; УЗ – 15,8%; ФС + УЗ – 35,6% (p<0,05). Amount of viable cells: control – 100%, PS – 95,1%, US – 82,99%, PS+US – 45,4% (p<0,05). Amount apoptotic cells: PS – 4%, US – 15,8%, PS + US – 35,6% (p<0,05).

**Таблица 2**  
Применение сонодинамической терапии в эксперименте *in vivo*  
**Table 2**  
Application of sonodynamic therapy in *in vivo* experiments

Авторы Authors	Штамм опухоли, животные Tumor strain, animals	ФС, доза (мг/кг) PS, dose (mg/kg)	Параметры ультразвука Ultrasound parameters	Эффективность Efficacy
Xiong W. et al., 2015 [10]	Саркома 180 мыши BALB/c Sarcoma 180 Mice BALB/c	Синопорфирин натрия, 2 мг/кг Sinoporphyrin sodium, 2 mg/kg	1,9 МГц, 4 Вт/см <sup>2</sup> 1,9 MHz, 4 W/cm <sup>2</sup>	Коэффициент торможения роста опухоли: ФС – 19,71%; УЗ – 32,56%; ФС + УЗ – 89,92% (p<0,01) The rate of tumor growth inhibition: PS – 19,71%, US – 32,56%, PS + US – 89,92% (p<0,01)
Foglietta F. et al., 2015 [22]	Адено- карцинома молочной железы Mat B III Крысы Wistar Mammary adeno- carcinoma Mat B III Wistar rats	5-АЛК, 375 мг/кг 5-ALA, 375 mg/kg	Импульсный режим: 0,88 мДж/мм <sup>2</sup> , 500 импульсов, 4 импульса/с Pulse mode 0,88 mJ/mm <sup>2</sup> , 500 pulses, 4 pulses per second	7 Т МРТ через 72 ч после лечения: объем опухоли (см <sup>3</sup> ): контроль – 2,08±0,2; УЗ – 1,64±0,28; ФС – 1,56±0,74; ФС + УЗ – 0,79±0,39 (p<0,05) 7 T MRI 72 hours after treatment: tumor volume (cm <sup>3</sup> ): control – 2,08±0,2, US – 1,64±0,28, PS – 1,56±0,74, PS + US – 0,79±0,39 cm <sup>3</sup> (p<0,05)



Li Y. et al., 2015 [23]	Остеосаркома UMR106 Крысы Wistar Osteosarcoma UMR106 Wistar rats	5-АЛК, 250 мг/кг 5-ALA, 250 mg/kg	1 МГц, 2,5 Вт/см <sup>2</sup> , 7 мин 1 МГц, 2,5 W/cm <sup>2</sup> , 7 minutes	Объем опухолей на 10-е сутки после лечения – в группе ФС + УЗ – 400 (мм <sup>3</sup> ), что достоверно больше, чем в контроле (p<0,01), ФС и УЗ (p<0,05) The volume of tumors on 10th day after treatment: in the PS + US group – 400 mm <sup>3</sup> , which was significantly higher than in the control (p <0.01), PS and US groups (p<0.05)
Alomol- hoda M. et al., 2015 [24]	Спонтанная адено- карцинома молочной железы Мыши BALB/c Spontaneous mammary adeno- carcinoma Mice BALB/c	Гемато-порфирин, 10 мг/кг Hemato-porphyrin, 10 mg/kg	0,15 МГц, 0,2 Вт/см <sup>2</sup> + 1 МГц, 2 Вт/см <sup>2</sup> 30 мин Фракции УЗ на 1,6, 12, 18 сут 0,15 МГц, 0,2 W/cm <sup>2</sup> + 1 МГц, 2 W/cm <sup>2</sup> , 30 minutes Sonication on the 1st, 6th, 12th and 18th day	Коэффициент торможения роста опухоли в группе ФС + УЗ (4 фракции) был на 50% выше, чем в других группах (p<0,05) The rate of tumor growth inhibition in the PS + US group (4 fractions) was 50% higher, than in other groups (p<0.05)
Hu Z. et al., 2015 [25]	Меланома Мыши BALB/c Melanoma BALB/c mice	5-АЛК, 250 мг/кг 5-ALA, 250 mg/kg	1 МГц, 2 Вт/см <sup>2</sup> , 5 мин 1 МГц, 2 W/cm <sup>2</sup> , 5 minutes	Коэффициент торможения роста опухоли был достоверно выше в группе ФС + УЗ (p<0,05) The rate of tumor growth inhibition was reliably higher in the PS + US group (p<0.05)
Song D. et al., 2014 [26]	Глиома с6 Крысы Wistar Glioma с6 Wistar rats	Гемато- Порфирин, 10 мг/кг Hemato-porphyrin, 10 mg/kg	1 МГц, 0,5 Вт/см <sup>2</sup> , 2 мин 1 МГц, 0,5 W/cm <sup>2</sup> , 2 minutes	Объем опухоли на 14-е сутки после лечения: ФС – 125 мм <sup>3</sup> ; УЗ – 100 мм <sup>3</sup> ; ФС + УЗ – 60 мм <sup>3</sup> (p<0,05) Tumor volume on the 14th day after treatment: PS – 125 mm <sup>3</sup> , US – 100 mm <sup>3</sup> , PS + US – 60 mm <sup>3</sup> (p<0.05).
Li C. et al., 2014 [27]	Саркома S180 Мыши BALB/c Sarcoma S180 BALB/c mice	DVDMs, 1,2 и 4 мг/кг DVDMs, 1.2 and 4 mg/kg	1,9 МГц, 3 мин 1,9 МГц, 3 minutes	Коэффициент торможения роста опухоли на 14-е сутки: ФС – 22,81%; УЗ – 25,67%; ФС + УЗ – 56,27% (p<0,05). The rate of tumor growth inhibition on the 14th day: PS – 22.81%, US – 25.67%, PS + US – 56.27% (p<0.05).

Wang S. et al. 2014 [28]	Murine melanoma B16F10 Мыши BALB/c и nude	5-АЛК, 250 мг/кг 5-ALA, 250 mg/kg	1,1 МГц, 2 Вт/см <sup>2</sup> , 5 мин 1,1 MHz, 2 W/cm <sup>2</sup> , 5 minutes	Коэффициент торможения роста опухоли на 11-е сутки: УЗ (BALB/c) – 35,95%; УЗ (nude) – 31,36% ФС + УЗ (BALB/c) – 60,94%; ФС + УЗ (nude) – 59,89% (p<0,05). The rate of tumor growth inhibition on 11th day: US (BALB/c) – 35.95%, US (nude) – 31.36%, PS + US (BALB/c) – 60.94%, PS + US (nude) – 59.89% (p<0.05).
Gao G. et al., 2013 [29]	SAS Мыши BALB/c SAS Mice BALB/c	5-АЛК, 250 мг/кг 5-ALA, 250 mg/kg	1,1 МГц, 2 Вт/см <sup>2</sup> , 5 мин 1,1 MHz, 2 W/cm <sup>2</sup> , 5 minutes	Коэффициент торможения роста опухоли на 14-е сутки: УЗ – 22,38%; ФС + УЗ – 43,77% (p<0,05). The rate of tumor growth inhibition on 14h day: US – 22.38%, PS + US – 43.77% (p<0.05).
Chen B. et al. 2013 [30]	Адено- карцинома легких человека SPCA-1, Мыши Kunming Human lung ade- nocarcinoma SPCA-1 Kunming mice	Хлорин e <sub>6</sub> , 10; 20; 40 мг/кг Chlorin e <sub>6</sub> , 10; 20 and 40 mg/kg	0,4; 0,8; 1,6 МГц, 1,6 Вт/см <sup>2</sup> 0,4, 0,8 and 1,6 MHz, 1,6 W/cm <sup>2</sup>	Максимальный противоопухолевый эффект: ФС 40 мг/кг + УЗ 1,6 Вт/см <sup>2</sup> Maximum antitumor efficacy: PS 40 mg/kg + US 1.6 MHz
Yamaguchi F. et al., 2013 [31]	Глиобластома человека U87MG Мыши BALB/c Human glioblas- toma U87MG BALB/c mice	5-АЛК, 100 мг/кг 5-ALA, 100 mg/kg	25 кГц, 4 Вт/см <sup>2</sup> , 4 мин 25 KHz, 4 W/cm <sup>2</sup> , 4 minutes	Средний объем опухоли на 21-е сутки: контроль – 6,89±1,19 мм <sup>3</sup> ; ФС – 4,85±1,59 мм <sup>3</sup> ; УЗ – 5,08±2,77 мм <sup>3</sup> ; ФС + УЗ – 0,08±0,08 мм <sup>3</sup> (p<0,05). Mean tumor volume on 21st day: control – 6.89±1.19 mm <sup>3</sup> , PS – 4.85±1.59 mm <sup>3</sup> , US – 5.08±2.77 mm <sup>3</sup> , PS + US – 0.08±0.08 mm <sup>3</sup> (p<0.05).



**Таблица 3**  
Применение соно-фотодинамической терапии в экспериментах *in vitro* и *in vivo*  
**Table 3**  
Application of sono-photodynamic therapy in *in vitro* and *in vivo* experiments

Авторы Authors	Штамм опухоли, животные Tumor strain, animals	ФС, доза (мг/кг) PS, dose (mg/kg)	Параметры: ультразвук/ фотооблучение (ФО) Parameters: ultrasound/ photo-irradiation (PI)	Эффективность Efficacy
<i>In vitro</i>				
Bakhshizadeh M., et al., 2017 [35]	Карцинома кишечника CT26 CT26 colon tumor	Липосомальная форма фталоцианина цинка Liposomal zinc phthalocyanine	1,1 МГц, 1 Вт/см <sup>2</sup> , 10 мин; 300 Дж/см <sup>2</sup> , 160 мВт/см <sup>2</sup> , λ=670±20 нм 1.1 MHz, 1 W/cm <sup>2</sup> , 10 minutes; 300 J/cm <sup>2</sup> , 160 mW/cm <sup>2</sup> , λ=670±20 nm	В группах животных, получавших лечение методом СФДТ, отмечено статистически значимое торможение роста опухолей (p<0,01) и улучшение показателей выживаемости (p<0,05) Statistically significant inhibition of tumor growth (p<0.01) and improvement in survival rates (p<0.05) were observed in groups of animals treated with the SPDT method.
<i>In vivo</i>				
Wang P. et al., 2015 [36]	Адено-карцинома молочной железы 4T1 Адено-карцинома молочной железы человека MDA-MB-231 Адено-карцинома молочной железы человека MCF-7 Murine 4T1 mammary cancer Human breast cancer MDA-MB-231 Human breast cancer MCF-7	Хлорин e <sub>6</sub> 1 мкг/мл Chlorin e <sub>6</sub> 1 mkg/ml	1 МГц, 0,36 Вт/см <sup>2</sup> , 1 мин; 1,2 Дж/см <sup>2</sup> , λ=650 нм 1 MHz, 0.36 W/cm <sup>2</sup> 1 minute; 1.2 J/cm <sup>2</sup> λ=650 nm	Коэффициент торможения роста опухолей на 22-е сутки: ФС + ФО – 24,22%; ФС + УЗ – 25,87%; ФС + ФО + УЗ – 47,48%; ФС + УЗ + ФО – 52,2% (p<0,01 – контроль; p<0,05). Среднее число метастазов в группах: контроль – 63,43; ФС + ФО – 39,14; ФС + УЗ – 38,43; ФС + ФО + УЗ – 16,43; ФС + УЗ + ФО – 24,43. The rate of tumor growth inhibition on the 22nd day after treatment: PS + PI – 24,22%; PS + US – 25,87%; PS + PI + US – 47,48%; PS + US + PI – 52,2% (p<0.01). Mean amount of metastasis in groups: control – 63.43; PS + PI – 39.14; PS + US – 38.43; PS + PI + US – 16.43; PS + US + PI – 24.43.

Tomankova K. et al., 2014 [37]	Карцинома шейки матки HeLa Cervical carcinoma HeLa	Дисульфонат фталогидрохлорид анина хлоралюминия CIAIPcS2, 0.5; 5; 50 мкг/мл Chloroaluminum pthalocyanine disulfonate, 0.5, 5 and 50 mkg/ml	1 МГц, 2 Вт/см <sup>2</sup> , 10 мин; 7,2 Дж/см <sup>2</sup> , λ=660 нм 1 МГц, 2 Вт/см <sup>2</sup> , 10 minutes; 7.2 J/cm <sup>2</sup> , λ=660 nm
--------------------------------	---	---	---

Li Q. et al., 2014 [38]	Рак молочной железы мышей 4T1 Murine 4T1 mammary cancer	Хлорин e <sub>g</sub> 1 мкг/мл Chlorin e <sub>g</sub> 1 mkg/ml	1 МГц, 0.36 Вт/см <sup>2</sup> , 1 мин; 1.2 Дж/см <sup>2</sup> , λ=650 нм 1 МГц, 0.36 Вт/см <sup>2</sup> , 1 minute; 1.2 J/cm <sup>2</sup> , λ=650 nm	Количество жизнеспособных клеток: ФС – 101.52%; УЗ – 99.41%; ФО – 101.84%; УЗ + ФО – 100.77%. ФС + УЗ – 85.6%, ФС + ФО – 69.11%, ФС + УЗ + ФО – 47.8% (p<0.01). Активные формы O <sub>2</sub> : контроль – 5.87%; ФС + УЗ – 7.77%; ФС + ФО – 62.93%; ФС + УЗ + ФО – 83.83%. Amount of viable cells: PS – 101.52%, US – 99.41%, PI – 101.84%, US + PI – 100.77%, PS + US – 85.6%, PS + PI – 69.11%, PS + US + PI – 47.8% (p<0.01) Reactive oxygen species: control – 5.87%, PS + US – 7.77%, PS + PI – 62.93%, PS + US + PI – 83.83%.
-------------------------	--	---	--	---

Wang H. et al., 2013 [39]	Адено-карцинома молочной железы человека MDA-MB-231 Human breast cancer MDA-MB-231	Хлорин e <sub>g</sub> 1 мкг/мл Chlorin e <sub>g</sub> 1 mkg/ml	1 МГц, 0.36 Вт/см <sup>2</sup> , 1 мин; 1.2 Дж/см <sup>2</sup> , λ=650 нм 1 МГц, 0.36 Вт/см <sup>2</sup> , 1 minute; 1.2 J/cm <sup>2</sup> , λ=650 nm	Количество жизнеспособных клеток: ФС – 100.35%; УЗ – 99.41%; ФО – 102.08%; УЗ + ФО – 103.83%. ФС + УЗ – 90.21% (p>0.05); ФС + ФО – 74.4% (p<0.05); ФС + УЗ + ФО – 45.08%; ФС + ФО + УЗ – 51.2%. Amount of viable cells: PS – 100.35%, US – 99.41%, PI – 102.08%, US + PI – 103.83%, PS + PI – 74.4% (p>0.05), PS + US + PI – 45.08%, PS + PI + US – 51.2% (p<0.05).
---------------------------	---	---	--	---

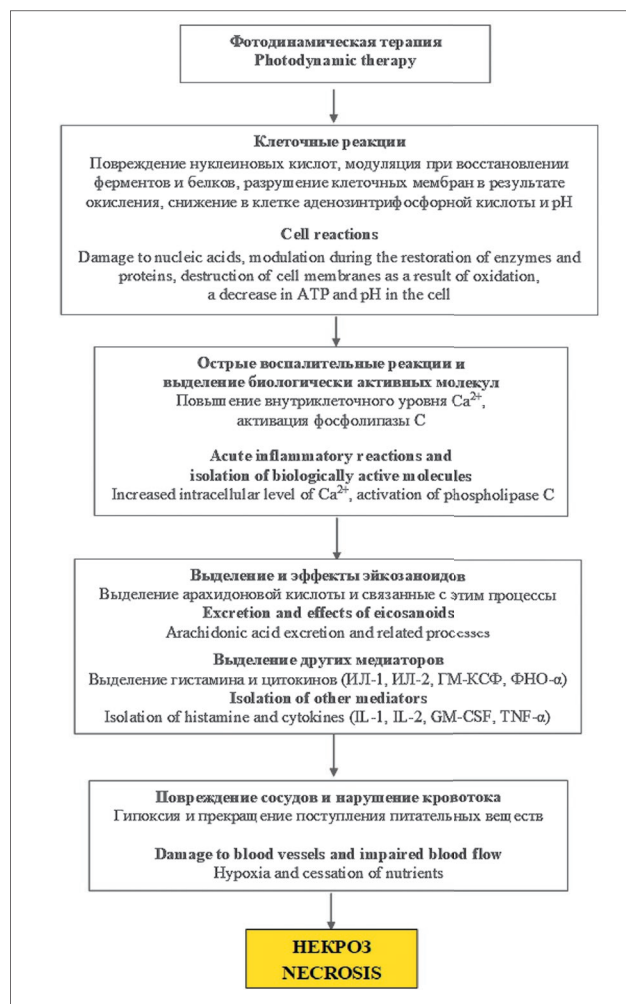
Авторами отмечено статистически значимое увеличение количества апоптотических и некротических клеток в группе ФС + УЗ + ФО по сравнению с УЗ и ФС + ФО (p<0.001).

The authors noted a statistically significant increase in the number of apoptotic and necrotic cells in the PS + US + PI group compared with PS + US and PS + PI (p<0.001).

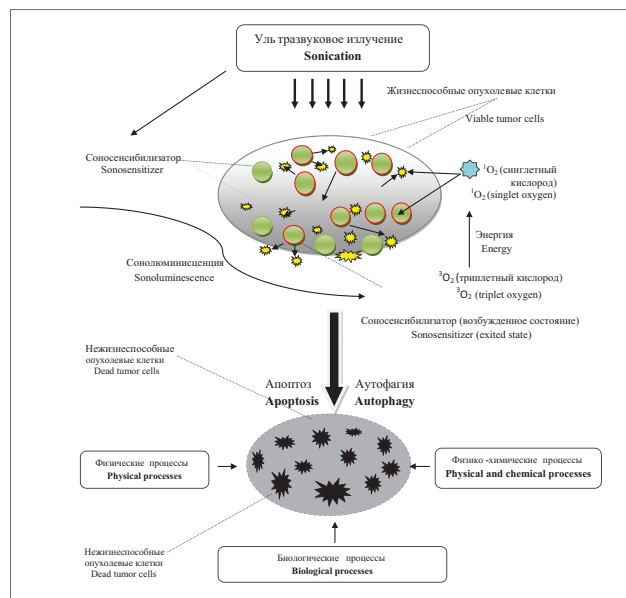
Li J.H. et al. 2013 [40]	Глиома C6 Glioma C6	Гемато- порфирин, 10 мкг/мл Hematorporphyrin, 10 mkg/ml	1 МГц, 0,5 Вт/см <sup>2</sup> , 1,5 мин; 20–240 Дж/см <sup>2</sup> , λ=630 нм 1 MHz, 0.5 W/cm <sup>2</sup> , 1.5 minutes; 20–240 J/cm <sup>2</sup> , λ=630 nm	Авторами отмечено статистически значимое увеличение количества апоптотических и некротических клеток, активных форм O <sub>2</sub> в группе ФС + УЗ + ФО по сравнению с ФС + УЗ и ФС + ФО (p<0,001). Максимальная инициация апоптоза отмечена при комбинации УЗ и ФО в дозе 80 Дж/см <sup>2</sup> . The authors noted a statistically significant increase in the number of apoptotic and necrotic cells, reactive oxygen species in the PS+US+PI group compared with PS + US and PS + PI (p<0.001). The maximum initiation of apoptosis was observed with a combination of US and PI at an exposure dose of 80 J/cm <sup>2</sup> .
-----------------------------	------------------------	---	--	--

*In vivo*

Wang P. et al., 2015 [36]	Адено- карцинома молочной железы мышей 4T1 Мыши BALB/c Murine 4T1 mammary cancer, BALB/c mice	Хлорин e <sub>6</sub> 20 мг/кг Chlorin e <sub>6</sub> 20 mg/kg	1,9 МГц, 1,6 Вт/см <sup>2</sup> , 3 мин; 120 Дж/см <sup>2</sup> , λ=660 нм 1.9 MHz, 1.6 W/cm <sup>2</sup> , 3 minutes; 120 J/cm <sup>2</sup> , λ=660 nm	Количество жизнеспособных клеток через 24 ч после лечения: контроль и ФС + УЗ – без эффекта; ФС + ФО – 30,89%; ФС + УЗ + ФО – 52,17%; ФС + ФО + УЗ – 55,71% (p<0,05). Amount of viable cells 24 hours after treatment: control and PS + US – without effect; PS + PI – 30.89%, PS + US + PI – 52.17%, PS + PI + US – 55.71% (p<0.05).
Церковс- кий Д.А. и др., 2015 [41, 42]	Глиома C6 Крысы Glioma C6 Rats	Фотолон, 2,5 мг/кг Photolon, 2.5 mg/kg	0,88 МГц, 0,7 Вт/см <sup>2</sup> , 10 мин; 50 Дж/5 мм <sup>2</sup> , λ=660±5 нм 0.88 MHz, 0.7 W/cm <sup>2</sup> , 10 minutes; 50 J/5 mm <sup>2</sup> , λ=660±5 nm	Увеличение продолжительности жизни животных по отношению к кон- тролю для групп: операция + ФС + УЗ – 88,1%; операция + ФС + ФО – 122,4%; операция + ФС + УЗ + ФО – 194,1% (p<0,05). Increase of life expectancy for animals compared to the control for groups: surgery + PS + US – 88.1%, surgery + PS + PI – 122.4%, surgery + PS + US + PI – 194.1% (p<0.05).



**Рис. 1.** Механизм некроза при ФДТ (Goldman M.P., 2010)  
**Fig. 1.** PDT-induced necrosis (Goldman M.P., 2010)



**Рис. 2.** Механизмы, лежащие в основе сонодинамической терапии  
**Fig. 2.** Mechanisms of sonodynamic therapy

0,5 мл 2 раза в неделю, 21 введение), гормонотерапии ингибитором ароматазы Exemestane (Aromasin, 25 мг/день, перорально) и 19 сеансов СДТ с фотосенсибилизаторами хлорин  $e_6$  25 мг/кг, внутривенно) и 5-аминолевулиновая кислота (10 мг/кг, перорально).

В январе 2013 г. на основании данных аспирационной биопсии у пациентки выявлено прогрессирование заболевания с развитием соответствующей клинической картины (кашель, болевой синдром, отечность в правой руке). На основании результатов ПЭТ/КТ (июнь 2013 г.) имели место метастатическая опухоль мягких тканей подмышечной области, диссеминация по спинному мозгу, интраплевральный опухолевый узловой компонент и метастатический плеврит справа. После проведенного консервативного лечения, схема которого указана выше, на основании данных ПЭТ/КТ исследования (сентябрь 2013 г.), отмечено значительное уменьшение размеров опухолей в подмышечной и интраплевральной областях. Признаков метастатического плеврита не выявлено. Серьезных нежелательных явлений проведенного лечения отмечено не было [48].

X. Wang et al. представили результаты лечения 3 пациенток с метастатической формой рака молочной железы, пролеченных методом СФДТ с ФС SonoFlora 1 (chlorophyll derivative, 30–60 мг, сублингвально, 2–3 дня). Фотооблучение осуществлялось в низкоинтенсивном режиме на лазерной установке с длиной волны излучения 630 нм (доза света – 36 Дж/см<sup>2</sup>; плотность мощности – 20 мВт/см<sup>2</sup>; продолжительность – 30 мин), ультразвуковое воздействие – с частотой 1 МГц, интенсивностью 2 Вт/см<sup>2</sup> в течение 20 мин. Воздействия начинались через 3–4 дня после введения ФС, и продолжались в течение 3 дней. С интервалом 1–2 недели лечение повторялось.

У пациентки 1 имело место прогрессирование карциномы молочной железы после хирургического лечения, химиолучевой терапии, курсов Herceptin, Zometa etc. После 3 сеансов СДТ отмечено купирование клинической симптоматики и частичный объективный ответ (по данным ПЭТ/КТ). У пациенток 2 и 3 – прогрессирование карциномы молочной железы с появлением метастатических очагов во внутренних органах. После 2 сеансов СДТ зафиксирован частичный объективный ответ (по данным ПЭТ/КТ). Через 28 мес после проведенного лечения отдаленных метастазов не выявлено [50, 51].

L. Q. Li et al. на ASCO Annual Meeting в 2014 г. представили первый опыт применения СФДТ с ФС SonoFlora (сублингвально на 1 и 2 сутки) у 7 пациентов с аденокарциномами пищевода и желудка. На 4–6 сутки фотооблучению и ультразвуковому воздействию подвергались как зона опухолевого роста, так и все тело пациента. У 2 пациентов побочных реакций отмечено не было, у 5 – нежелательные явления I–II степени (умеренно выраженный болевой синдром, ожоги), которые легко купировались. Частота полных

регрессий – 42,8% (n=3), частичных регрессий – 42,8% (n=3), отсутствие эффекта – 1 пациент. Объективный терапевтический эффект составил 85% [49].

D. Murphy et al. из Skills Laboratory RACS (Мельбурн, Австралия) представили результаты I фазы клинического исследования с использованием СФДТ с ФС Radochlorin, Sonnelux и Photosoft в лечении 66 пациентов с раком предстательной железы после радикального хирургического лечения. ФС вводились сублингвально или перорально за 16–24 ч до лечения. Параметры фотооблучения: максимальная мощность – 2 Вт, абсорбционная доза света – 4000–5000 Дж. Параметры ультразвука: 1 Вт. Воздействия осуществлялись через трансректальный, трансуретральный и чрезкожный доступы. Максимальная продолжительность сеанса составила 25 мин. Курс лечения включал 3 процедуры в неделю и повторялся дважды в течение 12 мес. Частота осложнений – 1,5% (n=1 – стриктура уретры). Авторами отмечено купирование клинических симптомов заболевания, стабилизацию или снижение уровня ПСА через 6 мес, уменьшение объема предстательной железы и отсутствие эректильной дисфункции [52].

J. N. Kenyon из The Dove Clinic (Хэмпшир, Англия) в 2009 г. были опубликованы результаты лечения 115 пациентов со злокачественными новообразованиями (рак молочной железы – n=31; неоперабельный рак легкого – n=14; рак толстого кишечника – n=13; рак предстательной железы – n=8; рак яичников – n=6; лимфома – n=6; опухоли головы и шеи – n=4; рак пищевода – n=4; рак шейки матки – n=3; глиомы – n=3 и др.) с применением СФДТ с металло-комплексом хлорина ФС Sonnelux-1. ФС вводился медленно сублингвально в течение 2–5 ч. Фотооблучение производилось с использованием лазеров с длинами волн излучения 660 нм и  $940 \pm 30$  нм, ультразвуковое воздействие – с интенсивностью импульсов 1 Вт/см<sup>2</sup>. Курс лечения включал 3 сеанса. Авторами отмечена хорошая переносимость метода и отсутствие серьезных нежелательных явлений. Подробное описание полученных результатов по критериям выживаемости представлены с публикации [33].

Zhang W. и коллеги опубликовали результаты пилотного исследования, включающего применение СФДТ в комбинации с химиотерапией, в лечении 12 пациенток с метастатическим (головной мозг, внутренние органы, кости) раком молочной железы. В качестве фотосенсибилизирующих агентов применяли дериваты хлорофилла SF1, SFa и UF. Ультразвуковое воздействие производилось через 4–6 дней после сублингвального введения ФС и погружения пациентов в специальную ванну с водой с частотой импульсов  $1 \pm 10\%$  МГц, интенсивностью 2 Вт/см<sup>2</sup> в течение 20–40 мин ежедневно, как в непрерывном, так и в импульсном режиме. Излучение подавалась из 125 специально сконструированных ультразвуковых аппликаторов, как на патологические очаги, так и на все тело пациента. Фотооблучение осуществлялось с помо-

щью лазерной установки в низкоинтенсивном режиме ( $\lambda=554$  нм, 45 мВт/см<sup>2</sup>) в течение 30 мин ежедневно. 9 из 12 пациентов получали дополнительное лечение в объеме химиотерапии (согласно стандартам лечения исследовательского центра). Количество курсов СФДТ составило 1–4: СФДТ в монорежиме – 3, СФДТ + химиотерапия – 9. Медиана времени наблюдения за пациентами составила 34 мес (9–68). Выявленные нежелательные реакции по своей степени соответствовали I–III степеням (СТСАЕ, версия 3.0): слабость, болевой синдром в области патологического очага и др.). Объективный терапевтический ответ был отмечен в 75% наблюдений, частота ПР – в 16,7%, ЧР – в 58,3% и стабилизация – в 25%. Авторы пришли к выводу, что включение СФДТ в схему комплексного лечения пациентов с метастатическим раком молочной железы позволяет улучшить результаты лечения данной тяжелой патологии и расширить диапазон терапевтических опций [53].

В собственном исследовании нами в клинике был апробирован метод интраоперационной СФДТ с ФС хлоринового ряда у 15 пациентов с рецидивными формами глиобластомы. Методика: за 30 мин до окончания оперативного этапа в объеме тотальной или субтотальной резекции рецидивной опухоли пациентам внутривенно капельно вводился раствор фотолон в дозе 2–2,5 мг/кг. По окончании инфузии ложе удаленной опухоли заполнялось 0,9% физиологическим раствором и осуществлялось локальное ультразвуковое воздействие с частотой импульсов 1 МГц, интенсивностью излучения 1 Вт/см<sup>2</sup> в течение 10 мин («Phyaction USTH 91», GymnaUniphy N.V., Bilzen). После тщательного гемостаза вторым этапом производилось фотооблучение ложа и стенок удаленной опухоли в дозах света 50–100 Дж/см<sup>2</sup> с помощью лазерного аппарата, генерирующего излучение длиной волны  $660 \pm 5$  нм («УПЛ-ФДТ», Imaf Axicon, Беларусь). Частота побочных реакций лечения – 20% (судорожный синдром – n=2; отек головного мозга с развитием гемипареза и парестезий – n=1). Все нежелательные явления соответствовали I–II степени критериев СТСАЕ (Версия 4.0), легко купировались и не имели прямой причинно-следственной связи с соно-фотодинамическим воздействием. Медиана общей выживаемости умерших пациентов составила 23,1 мес; медиана выживаемости после иСФДТ – 8,2 мес [54].

## Заключение

Как свидетельствуют представленные в литературе результаты экспериментальных исследований на культуре клеток и лабораторных животных-опухоленосителях, СФДТ – является эффективной опцией противоопухолевого лечения ряда нозологических форм злокачественных новообразований [35–42]. На сегодняшний день несколькими научными коллективами предпринимаются первые шаги по апробации метода в клинических условиях. Учеными из стран



Юго-Восточной Азии представлены предварительные результаты применения СФДТ с фотосенсибилизирующими агентами в лечении злокачественной патологии молочной железы, желудка, пищевода, предстательной железы, легкого и головного мозга.

Анализ полученных данных свидетельствует об отсутствии серьезных нежелательных явлений и увеличении противоопухолевой эффективности схем лечения, в которые была включена СФДТ с фотосенсибилизаторами хлоринового ряда [48–54].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Escoffre J.M. and Bouakaz A.B. *Therapeutic ultrasound*. – Switzerland: Springer, 2016. – 459 p.
2. Улащик В.С., Чиркин А.А. Ультразвуковая терапия. – Минск : Издательство «Беларусь», 1983. – 254 с.
3. Couture O., Foley J., Kassel N.F., et al. Review of ultrasound mediated drug delivery for cancer treatment: updates from pre-clinical studies // *Transl. Cancer Res.* – 2014. – Vol. 3, No. 5. – P. 494–511.
4. Costley D., McEwan C., Fowley C., et al. Treating cancer with sonodynamic therapy: A review // *Int. J. Hyperthermia*. – 2015. – Vol. 32, No. 2. – P. 107–117.
5. Nikolaev A.L., Gopin A.V., Bozhevolnov V.E., et al. Combined method of ultrasound therapy of oncological diseases // *Rus. J. Gen. Chem.* – 2015. – Vol. 85, No. 1. – P. 303–320.
6. Liu X. H., Li S., Wang M., Dai Z.J. Current status and future perspectives of sonodynamic therapy and sonosensitizers // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2015. – Vol. 16, No. 11. – P. 4489–4492.
7. Rosenthal I., Sostaric J.Z., Riesz P. Sonodynamic therapy – a review of the synergistic effects of drugs and ultrasound // *Ultrasonics Sonochem.* – 2004. – Vol. 11. – P. 349–363.
8. Yumita T., Nishigaki T., Umemura K., Umemura S.-I. Synergetic effect of ultrasound and hematoporphyrin on sarcoma 180 // *J. Jpn. Cancer Res.* – Vol. 81. – 1990. – P. 304.
9. McHale A.P., Callan J.F., Nomikou N., et al. Sonodynamic therapy: concept, mechanism and application to cancer treatment // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2016. – Vol. 880. – P. 429–450.
10. Xiong W., Wang P., Hu J., et al. A new sensitizer DVDMS combined with multiple focused ultrasound treatments: an effective antitumor strategy // *Sci. Rep.* – 2015. – Vol. 5. – e17485.
11. Sun H., Ge W., Gao X., et al. Apoptosis-promoting effects of hematoporphyrin monomethyl ether-sonodynamic therapy (HMME-SDT) on endometrial cancer // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, No. 9. – e0137980.
12. Li Y.N., Zhou Q., Yang B., et al. Mechanism of rat osteosarcoma cell apoptosis induced by a combination of low-intensity ultrasound and 5-aminolevulinic acid in vitro // *Genet. Mol. Res.* – 2015. – Vol. 14, No. 3. – P. 9604–9613.
13. Hu Z., Fan H., Lu G., et al. 5-Aminolevulinic acid-mediated sonodynamic therapy induces anti-tumor effects in malignant melanoma via p53-miR-34a-Sirt1 axis // *J. Dermatol. Sci.* – 2015. – Vol. 79, No. 2. – P. 155–162.
14. Liu X., Li W., Geng S., et al. Apoptosis induced by sonodynamic therapy in human osteosarcoma cells in vitro // *Mol. Med. Rep.* – 2015. – Vol. 12, No. 1. – P. 1183–1188.
15. Wang X.J., Luo J., Leung A.W., et al. Hypocrellin B in hepatocellular carcinoma cells: Subcellular localization and sonodynamic damage // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2015. – Vol. 91, No. 5. – P. 399–406.
16. Xiang J., Leung A.W., Xu C. Effect of ultrasound sonication on clonogenic survival and mitochondria of ovarian cancer cells in the presence of methylene blue // *J. Ultrasound Med.* – 2014. – Vol. 33, No. 10. – P. 1755–1761.
17. Dai S., Xu C.Q., Tien Y., et al. In vitro stimulation of calcium overload and apoptosis by sonodynamic therapy combined with hematoporphyrin monomethyl ether in C6 glioma cells // *Oncol. Lett.* – 2014. – Vol. 8, No. 4. – P. 1675–1681.
18. Li Y.J., Huang P., Jiang C.L., et al. Sonodynamically induced anti-tumor effect of 5-aminolevulinic acid on pancreatic cancer cells // *Ultrasound Med. Biol.* – 2014. – Vol. 40, No. 11. – P. 2671–2679.

## REFERENCES

1. Escoffre J.M. and Bouakaz A.B. *Therapeutic ultrasound*. Switzerland, Springer, 2016. 459 p.
2. Ulashchik V.S., Chirkin A.A. *Ultrazvukovaya terapiya* [Ultrasound therapy]. Minsk, Belarus Publ., 1983. 254 p.
3. Couture O., Foley J., Kassel N.F., Larrat B., Aubry J.-F. Review of ultrasound mediated drug delivery for cancer treatment: updates from pre-clinical studies, *Transl. Cancer Res.*, 2014, vol. 3, no. 5, pp. 494–511.
4. Costley D., McEwan C., Fowley C., McHale A.P., Atchison J., Nomikou N., Callan J.F. Treating cancer with sonodynamic therapy: A review, *Int. J. Hyperthermia*, 2015, vol. 32, no. 2, pp. 107–117.
5. Nikolaev A.L., Gopin A.V., Bozhevolnov V.E., Treshalina H.M., Andronova N.V., Melikhov I.V., Filonenko E.V., Mazina S.E., Gerasimova G.K., Khorosheva E.V., Mikhailova I.N., Demidov L.V., Bokhyan B.Yu., Kogan B.Ya., Kaliya O.L. Combined method of ultrasound therapy of oncological diseases, *Rus. J. Gen. Chem.*, 2015, vol. 85, no. 1, pp. 303–320.
6. Liu X. H., Li S., Wang M., Dai Z.J. Current status and future perspectives of sonodynamic therapy and sonosensitizers, *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2015, vol. 16, no. 11, pp. 4489–4492.
7. Rosenthal I., Sostaric J.Z., Riesz P. Sonodynamic therapy – a review of the synergistic effects of drugs and ultrasound, *Ultrasonics Sonochem.*, 2004, vol. 11, pp. 349–363.
8. Yumita T., Nishigaki T., Umemura K., Umemura S.-I. Synergetic effect of ultrasound and hematoporphyrin on sarcoma 180, *J. Jpn. Cancer Res.*, vol. 81, 1990, p. 304.
9. McHale A.P., Callan J.F., Nomikou N., Fowley C., Callan B. Sonodynamic therapy: concept, mechanism and application to cancer treatment, *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2016, vol. 880, pp. 429–450.
10. Xiong W., Wang P., Hu J., Jia Y., Wu L., Chen X., Liu Q., Wang X. A new sensitizer DVDMS combined with multiple focused ultrasound treatments: an effective antitumor strategy, *Sci. Rep.*, 2015, vol. 5, e17485.
11. Sun H., Ge W., Gao X., Wang S., Jiang S., Hu Y., Yu M., Hu S. Apoptosis-promoting effects of hematoporphyrin monomethyl ether-sonodynamic therapy (HMME-SDT) on endometrial cancer, *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 9, e0137980.
12. Li Y.N., Zhou Q., Yang B., Hu Z., Wang J.H., Li Q.S., Cao W.W. Mechanism of rat osteosarcoma cell apoptosis induced by a combination of low-intensity ultrasound and 5-aminolevulinic acid in vitro, *Genet. Mol. Res.*, 2015, vol. 14, no. 3, pp. 9604–9613.
13. Hu Z., Fan H., Lu G., Zhou Q., Yang B., Zheng X., Cao W. 5-Aminolevulinic acid-mediated sonodynamic therapy induces anti-tumor effects in malignant melanoma via p53-miR-34a-Sirt1 axis, *J. Dermatol. Sci.*, 2015, vol. 79, no. 2, pp. 155–162.
14. Liu X., Li W., Geng S., Meng Q.G., Bi Z.G. Apoptosis induced by sonodynamic therapy in human osteosarcoma cells in vitro, *Mol. Med. Rep.*, 2015, vol. 12, no. 1, pp. 1183–1188.
15. Wang X.J., Luo J., Leung A.W., Li Y., Zhang H., Xu C. Hypocrellin B in hepatocellular carcinoma cells: Subcellular localization and sonodynamic damage, *Int. J. Radiat. Biol.*, 2015, vol. 91, no. 5, pp. 399–406.
16. Xiang J., Leung A.W., Xu C. Effect of ultrasound sonication on clonogenic survival and mitochondria of ovarian cancer cells in the presence of methylene blue, *J. Ultrasound Med.*, 2014, vol. 33, no. 10, pp. 1755–1761.
17. Dai S., Xu C.Q., Tien Y., Cheng W., Li B. In vitro stimulation of calcium overload and apoptosis by sonodynamic therapy combined with hematoporphyrin monomethyl ether in C6 glioma cells, *Oncol. Lett.*, 2014, vol. 8, no. 4, pp. 1675–1681.



19. Su X., Li Y., Wang P., et al. Protoporphyrin IX-mediated sonodynamic action induces apoptosis of K562 cells // *Ultrasonics*. – 2014. – Vol. 54. – P. 275–284.
20. Chen B., Zheng R., Liu D., et al. The tumor affinity of chlorin e6 and its sonodynamic effects on non-small cell lung cancer // *Ultrason. Sonochem.* – 2013. – Vol. 20, No. 2. – P. 667–673.
21. Su X., Wang P., Wang X., et al. Apoptosis of U937 cells Induced by hematoporphyrin monomethyl ether-mediated sonodynamic action // *Cancer Biother. Radiopharm.* – 2013. – Vol. 28, No. 3. – P. 207–217.
22. Foglietta F., Canaparo R., Francovich A., et al. Sonodynamic treatment as an innovative bimodal anticancer approach: shock wave-mediated tumor growth inhibition in a syngeneic breast cancer model // *Discov. Med.* – 2015. – Vol. 20, No. 110. – P. 197–205.
23. Li Y., Zhou Q., Hu Z., et al. 5-Aminolevulinic acid-based sonodynamic therapy induces the apoptosis of osteosarcoma in mice // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, No. 7. – e0132074.
24. Alamolhoda M., Mokhtari-Dizaji M. Evaluation of fractionated and repeated sonodynamic therapy by using dual frequency for murine model of breast adenocarcinoma // *J. Ther. Ultrasound*. – 2015. – Vol. 3. – P. 10.
25. Hu Z., Fan H., Lu G., et al. 5-Aminolevulinic acid-mediated sonodynamic therapy induces anti-tumor effects in malignant melanoma via p53-miR-34a-Sirt1 axis // *J. Dermatol. Sci.* – 2015. – Vol. 79, No. 2. – P. 155–162.
26. Song D., Yue W., Li Z., et al. Study of the mechanism of sonodynamic therapy in a rat glioma model // *Onco Targets Ther.* – 2014. – Vol. 7. – P. 1801–1810.
27. Li C., Zhang K., Wang P., et al. Sonodynamic antitumor effect of a novel sonosensitizer on S180 solid tumor // *Biopharm. Drug Dispos.* – 2014. – Vol. 35, No. 1. – P. 50–59.
28. Wang S., Hu Z., Wang X., et al. 5-Aminolevulinic acid-mediated sonodynamic therapy reverses macrophage and dendritic cell passivity in murine melanoma xenografts // *Ultrasound Med. Biol.* – 2014. – Vol. 40, No. 9. – P. 2125–2133.
29. Gao Z., Zheng J., Yang B., et al. Sonodynamic therapy inhibits angiogenesis and tumor growth in a xenograft mouse model // *Cancer Lett.* – 2013. – Vol. 335. – P. 93–99.
30. Chen B., Zheng R., Liu D., et al. The tumor affinity of chlorin e6 and its sonodynamic effects on non-small cell lung cancer // *Ultrason. Sonochem.* – 2013. – Vol. 20, No. 2. – P. 667–673.
31. Yamaguchi S., Endo S., Kudo N., et al. Porphyrin derivatives-mediated sonodynamic therapy for malignant gliomas in vitro // *Ultrasound Med. Biol.* – 2015. – Vol. 41, No. 9. – P. 2458–2465.
32. Церковский Д.А. Соно-фотодинамическая терапия – новое направление в лечении злокачественных опухолей головного мозга // *Онколог. журн.* – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 94–106.
33. Kenyon J.N., Fulle R.J., Lewis T.J. Activated cancer therapy using light and ultrasound – a case series of sonodynamic photodynamic therapy in 115 patients over a 4 year period // *Current Drug. Ther.* – 2009. – Vol. 4. – P. 179–193.
34. Rengeng L., Qianyu Z., Yuehong L., et al. Sonodynamic therapy, a treatment developing from photodynamic therapy // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2017. – Vol. 19. – P. 159–166.
35. Bakhshizadeh M., Moshirian T., Esmaily H., et al. Sonophotodynamic therapy mediated by liposomal zinc phthalocyanine in a colon carcinoma tumor model: Role of irradiating arrangement // *Iran J. Basic Med. Sci.* – 2017. – Vol. 20, No. 10. – P. 1088–1092.
36. Wang P., Li C., Wang X., et al. Anti-metastatic and pro-apoptotic effects elicited by combination photodynamic therapy with sonodynamic therapy on breast cancer both in vitro and in vivo // *Ultrasonics Sonochem.* – 2015. – Vol. 23. – P. 116–127.
37. Tomankova K., Kolarova H., Vachutka J., et al. Study of photodynamic, sonodynamic and antioxidative influence on HeLa cell line // *Ind. J. Biochem. Biophys.* – 2014. – Vol. 51. – P. 19–28.
38. Li Q., Wang X., Wang P., et al. Efficacy of chlorin e6-mediated sono-photodynamic therapy on 4T1 cells // *Cancer Biother. Radiopharm.* – 2014. – Vol. 29, No. 1. – P. 42–52.
39. Li Y.J., Huang P., Jiang C.L., Jia de X., Du X.X., Zhou J.H., Han Y., Sui H., Wei X.L., Liu L., Yuan H.H., Zhang T.T., Zhang W.J., Xie R., Lang X.H., Wang L.Y., Liu T., Bai Y.X., Tian Y. Sonodynamically induced anti-tumor effect of 5-aminolevulinic acid on pancreatic cancer cells, *Ultrasound Med. Biol.*, 2014, vol. 40, no. 11, pp. 2671–2679.
40. Su X., Li Y., Wang P., Wang X., Liu Q. Protoporphyrin IX-mediated sonodynamic action induces apoptosis of K562 cells, *Ultrasonics*, 2014, vol. 54, pp. 275–284.
41. Chen B., Zheng R., Liu D., Li B., Lin J., Zhang W. The tumor affinity of chlorin e6 and its sonodynamic effects on non-small cell lung cancer, *Ultrason. Sonochem.*, 2013, vol. 20, no. 2, pp. 667–673.
42. Su X., Wang P., Wang X., Cao B., Li L., Liu Q. Apoptosis of U937 cells Induced by hematoporphyrin monomethyl ether-mediated sonodynamic action, *Cancer Biother. Radiopharm.*, 2013, vol. 28, no. 3, pp. 207–217.
43. Foglietta F., Canaparo R., Francovich A., Arena F., Civera S., Cravotto G., Frairia R., Serpe L. Sonodynamic treatment as an innovative bimodal anticancer approach: shock wave-mediated tumor growth inhibition in a syngeneic breast cancer model, *Discov. Med.*, 2015, vol. 20, no. 110, pp. 197–205.
44. Li Y., Zhou Q., Hu Z., Yang B., Li Q., Wang J., Zheng J., Cao W. 5-Aminolevulinic acid-based sonodynamic therapy induces the apoptosis of osteosarcoma in mice, *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 7, e0132074.
45. Alamolhoda M., Mokhtari-Dizaji M. Evaluation of fractionated and repeated sonodynamic therapy by using dual frequency for murine model of breast adenocarcinoma, *J. Ther. Ultrasound*, 2015, vol. 3, p. 10.
46. Hu Z., Fan H., Lu G., Zhou Q., Yang B., Zheng J., Cao W. 5-Aminolevulinic acid-mediated sonodynamic therapy induces anti-tumor effects in malignant melanoma via p53-miR-34a-Sirt1 axis, *J. Dermatol. Sci.*, 2015, vol. 79, no. 2, pp. 155–162.
47. Song D., Yue W., Li Z., Li J., Zhao J., Zhang N. Study of the mechanism of sonodynamic therapy in a rat glioma model, *Onco Targets Ther.*, 2014, vol. 7, pp. 1801–1810.
48. Li C., Zhang K., Wang P., Hu J., Liu Q., Wang X. Sonodynamic antitumor effect of a novel sonosensitizer on S180 solid tumor, *Biopharm. Drug Dispos.*, 2014, vol. 35, no. 1, pp. 50–59.
49. Wang S., Hu Z., Wang X., Gu C., Gao Z., Cao W., Zheng J. 5-Aminolevulinic acid-mediated sonodynamic therapy reverses macrophage and dendritic cell passivity in murine melanoma xenografts, *Ultrasound Med. Biol.*, 2014, vol. 40, no. 9, pp. 2125–2133.
50. Gao Z., Zheng J., Yang B., Wang Z., Fan H., Lv Y., Li H., Jia L., Cao W. Sonodynamic therapy inhibits angiogenesis and tumor growth in a xenograft mouse model, *Cancer Lett.*, 2013, vol. 335, pp. 93–99.
51. Chen B., Zheng R., Liu D., Li B., Lin J., Zhang W. The tumor affinity of chlorin e6 and its sonodynamic effects on non-small cell lung cancer, *Ultrason. Sonochem.*, 2013, vol. 20, no. 2, pp. 667–673.
52. Yamaguchi S., Endo S., Kudo N., Sumiyoshi K., Motegi H., Kobayashi H., Terasaka S., Houkin K. Porphyrin derivatives-mediated sonodynamic therapy for malignant gliomas in vitro, *Ultrasound Med. Biol.*, 2015, vol. 41, no. 9, pp. 2458–2465.
53. Tserkovsky D.A. Sono-photodynamic therapy – a new direction in the treatment of malignant brain tumors, *Oncolog. Journ.*, 2015, vol. 9, no. 1, pp. 94–106.
54. Kenyon J.N., Fulle R.J., Lewis T.J. Activated cancer therapy using light and ultrasound – a case series of sonodynamic photodynamic therapy in 115 patients over a 4 year period, *Current Drug. Ther.*, 2009, vol. 4, pp. 179–193.
55. Rengeng L., Qianyu Z., Yuehong L., Zhongzhong P., Libo L. Sonodynamic therapy, a treatment developing from photodynamic therapy, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2017, vol. 19, pp. 159–166.
56. Bakhshizadeh M., Moshirian T., Esmaily H., Rajabi O., Nassirli H., Sazgarnia A. Sonophotodynamic therapy mediated by liposomal zinc phthalocyanine in a colon carcinoma tumor model: Role of irradiating arrangement, *Iran J. Basic Med. Sci.*, 2017, vol. 20, no. 10, pp. 1088–1092.
57. Wang P., Li C., Wang X., Xiong W., Feng X., Liu Q., Leung A.W., Xu C. Anti-metastatic and pro-apoptotic effects elicited by combination

39. Wang H., Wang X., Wang P., et al. Ultrasound enhances the efficacy of chlorin e6-mediated photodynamic therapy in MDA-MB-231 cells // *Ultrasound Med. Biol.* – 2013. – Vol. 39, No. 9. – P. 1713–1724.
40. Li J.H., Chen Z.Q., Huang Z., et al. In vitro study of low intensity ultrasound combined with different doses of PDT: effects on C6 glioma cells // *Oncol. Lett.* – 2013. – Vol. 5, No. 2. – P. 702–706.
41. Церковский Д.А., Грачев Ю.Н., Артемьева Т.П., Истомин Ю.П. Соно-фотодинамическая терапия с фотолоном рецидивной формы мультиформной глиобластомы Grade IV: предварительные результаты I фазы клинического исследования // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика.* – 2015. – № 1. – С. 32–33.
42. Tserkovsky D.A., Alexandrova E.N., Chalau V.N., Istomin Y.P. Effects of combined sonodynamic and photodynamic therapies with photolon on a glioma C6 tumor model // *Exp. Oncol.* – 2012. – Vol. 34, No. 4. – P. 332–335.
43. Abder-Kader M.H. *Photodynamic therapy. From theory to application.* – Verlag, Berlin, Heidelberg: Springer, 2014. – 317 p.
44. Gomer C.J. *Photodynamic therapy. Methods and protocols.* – New York: Humana Press, 2010. – 299 p.
45. Rapozzi V. and Jori G. *Resistance to photodynamic therapy in cancer.* – Switzerland: Springer, 2015. – 251 p.
46. Couture O., Foley J., Kassel N.F., et al. Review of ultrasound mediated drug delivery for cancer treatment: updates from pre-clinical studies // *Transl. Cancer Res.* – 2014. – Vol. 3, No. 5. – P. 494–511.
47. Huang Z., Moseley H., Bown S. Rationale of combined PDT and SDT modalities for treating cancer patients in terminal stage: the proper use of photosensitizer // *Integr. Cancer Ther.* – 2010. – Vol. 9, No. 4. – P. 317–319.
48. Inui T., Makita K., Miura H., et al. Case report: a breast cancer patient treated with GcMAF, sonodynamic therapy and hormone therapy // *Anticancer Res.* – 2014. – Vol. 34. – P. 4589–4594.
49. Li L.Q., Wang X., Zhang I.W., Mitchell D. Primary clinical use of the sono-photo-dynamic therapy for advanced esophagocadiac and gastric adenocarcinoma // *J. Clin. Oncol.* : Abstracts ASCO Annual Meeting, 2014. – Vol. 32 (Suppl.) – e15024.
50. Wang X., Zhang W., Xu Z., et al. Sonodynamic and photodynamic therapy in advanced breast carcinoma: a report of 3 cases // *Integr. Cancer Ther.* – 2009. – Vol. 8, No. 3. – P. 283–287.
51. Wang X.J., Mitchell D., Lewis T.J. Primary clinical use of sonodynamic therapy (SDT) for advanced breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, No. 15 (Suppl.). – Abstract 12029.
52. Murphy D., Meade B., Sali A. Prostate cancer treated by sonodynamic and photodynamic therapies (SPDT, NGPDT) // 66th Annual Meeting «USANZ 2013», Melbourne, 13–16 April, 2013. – Poster № 089.
53. Zhang W., Li K., Lu J., et al. Sonodynamic and photodynamic therapy in breast cancer: a pilot study // *Int. J. Complement. Alt. Med.* – 2017. – Vol. 9, No. 5. – P. 00313.
54. Istomin Yu., Tserkovsky D., Grachev Yu., et al. Intraoperative sono-photodynamic therapy with photolon in animal experiments and promising results of phase I clinical study in patients with recurrent malignant gliomas // *J. Neuro-Oncol.* – 2016. – Vol. 2, No. 2: 16. – P. 1–9.
37. Tomankova K., Kolarova H., Vachutka J., Zapletalova J., Hanakova A., Kaplova E. Study of photodynamic, sonodynamic and antioxidative influence on HeLa cell line, *Ind. J. Biochem. Biophys.*, 2014, vol. 51, pp. 19–28.
38. Li Q., Wang X., Wang P., Zhang K., Wang H., Feng X., Liu Q. Efficacy of chlorin e6-mediated sono-photodynamic therapy on 4T1 cells, *Cancer Biother. Radiopharmac.*, 2014, vol. 29, no. 1, pp. 42–52.
39. Wang H., Wang X., Wang P., Zhang K., Yang S., Liu Q. Ultrasound enhances the efficacy of chlorin e6-mediated photodynamic therapy in MDA-MB-231 cells, *Ultrasound Med. Biol.*, 2013, vol. 39, no. 9, pp. 1713–1724.
40. Li J. H., Chen Z. Q., Huang Z., Zhan Q., Ren F.B., Liu J.Y., Yue W., Wang Z. In vitro study of low intensity ultrasound combined with different doses of PDT: effects on C6 glioma cells, *Oncol. Lett.*, 2013, vol. 5, no. 2, pp. 702–706.
41. Tserkovsky D., Grachev Yu., Artsemyeva T., Istomin Yu. Sono-photodynamic therapy with a photolon of the recurrent form of the Grade IV glioblastoma multiforme: preliminary results of the first phase of a clinical study, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2015, vol. 4, no. 1, pp. 32–33.
42. Tserkovsky D. A., Alexandrova E. N., Chalau V.N., Istomin Y.P. Effects of combined sonodynamic and photodynamic therapies with photolon on a glioma C6 tumor model, *Exp. Oncol.*, 2012, vol. 34, no. 4, pp. 332–335.
43. Abder-Kader M.H. *Photodynamic therapy. From theory to application.* Verlag, Berlin, Heidelberg, Springer, 2014. 317 p.
44. Gomer C.J. *Photodynamic therapy. Methods and protocols.* New York, Humana Press, 2010. 299 p.
45. Rapozzi V. and Jori G. *Resistance to photodynamic therapy in cancer.* Switzerland, Springer, 2015. 251 p.
46. Couture O., Foley J., Kassel N.F., Larrat B., Aubry J.-F. Review of ultrasound mediated drug delivery for cancer treatment: updates from pre-clinical studies, *Transl. Cancer Res.*, 2014, vol. 3, no. 5, pp. 494–511.
47. Huang Z., Moseley H., Bown S. Rationale of combined PDT and SDT modalities for treating cancer patients in terminal stage: the proper use of photosensitizer, *Integr. Cancer Ther.*, 2010, vol. 9, no. 4, pp. 317–319.
48. Inui T., Makita K., Miura H., Matsuda A., Kuchiie D., Kubo K., Mette M., Uto Y., Nishikata T., Hori H., Sakamoto N. Case report: a breast cancer patient treated with GcMAF, sonodynamic therapy and hormone therapy, *Anticancer Res.*, 2014, vol. 34, pp. 4589–4594.
49. Li L.Q., Wang X., Zhang I.W., Mitchell D. Primary clinical use of the sono-photo-dynamic therapy for advanced esophagocadiac and gastric adenocarcinoma, *J. Clin. Oncol.*, 2014, vol. 32 (suppl.), e15024.
50. Wang X., Zhang W., Xu Z., Luo Y., Mitchell D., Moss R.W. Sonodynamic and photodynamic therapy in advanced breast carcinoma: a report of 3 cases, *Integr. Cancer Ther.*, 2009, vol. 8, no. 3, pp. 283–287.
51. Wang X.J., Mitchell D., Lewis T.J. Primary clinical use of sonodynamic therapy (SDT) for advanced breast cancer, *J. Clin. Oncol.*, Abstracts ASCO Annual Meeting Proceedings, 2008, vol. 26, no. 15 (Suppl.), Abstract 12029.
52. Murphy D., Meade B., Sali A. *Prostate cancer treated by sonodynamic and photodynamic therapies (SPDT, NGPDT)*, in 66th Annual Meeting «USANZ 2013», Melbourne, 13–16 April, 2013. Poster № 089.
53. Zhang W., Li K., Lu J., Peng Z., Wang X., Li Q., Zhao G., Hao J., Luo Y., Zhao Y., Yin X., O'Brien K.A. Sonodynamic and photodynamic therapy in breast cancer: a pilot study, *Int. J. Complement. Alt. Med.*, 2017, vol. 9, no. 5, pp. 00313.
54. Istomin Yu., Tserkovsky D., Grachev Yu., Artsemyeva T., Borichevsky F., Maslakov E., Semak I., Bagrintsev D. Intraoperative sono-photodynamic therapy with photolon in animal experiments and promising results of phase I clinical study in patients with recurrent malignant gliomas, *J. Neuro-Oncol.*, 2016, vol. 2, no. 2, pp. 1–9.