

СОНОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРАМИ И ЕЕ КОМБИНАЦИЯ С ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИЕЙ В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Д.А. Церковский, Е.Н. Александрова, Т.П. Лапцевич, Ю.П. Истомин

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Беларусь

Резюме

В обзоре подробно освещены механизмы, лежащие в основе применения сонодинамической терапии с фотосенсибилизаторами (ультразвук + фотосенсибилизатор), а также комбинации сонодинамической и фотодинамической терапии (ультразвук + фотосенсибилизатор + световое воздействие) для лечения злокачественных новообразований. Приведены и проанализированы данные по эффективности применения указанных методов с фотосенсибилизаторами различной химической структуры в экспериментальных исследованиях в системах *in vitro* и *in vivo* на различных опухолевых моделях, а также в клинических исследованиях.

Ключевые слова: ультразвук, сонодинамическая терапия, комбинированное лечение, соносенсибилизаторы, фотосенсибилизаторы.

Усовершенствование известных и разработка новых методов лечения онкологических больных продолжает оставаться одной из актуальнейших задач современного здравоохранения. В последнее время надежды на улучшение результатов лечения злокачественных заболеваний связывают с разработкой многокомпонентных методов, предусматривающих проведение лучевой и химиотерапии в сочетании с физическими средствами модификации, в частности ультразвуком.

Ультразвук обладает уникальной способностью проникновения в биологические ткани, легко дозируется по интенсивности, а современная аппаратура позволяет точно определять глубину его проникновения, то есть воздействовать на необходимые органы и ткани в зависимости от их расположения, используя низко-, средне- или высокочастотные колебания. Исторические аспекты использования ультразвука в онкологии подробно описаны в обзорах К.П. Балицкого (1977 г.) [1] и F.W. Kremkau (1979 г.) [2].

Механизм терапевтического действия ультразвука до настоящего времени изучен еще недостаточно. Большинство исследователей считают, что ультразвук оказывает на организм механическое тепловое, физико-химическое, рефлекторное и другие действия. В зависимости от основных параметров (частота, интенсивность) излучения сформировались отдельные направления в онкологии, использующие ультразвук, – ультразвуковая гипертермия, неинвазивная HIFU хирургия, сонодинамическая терапия, ультразвуковая наномедицина.

Высокочастотный ультразвук (1,0–31,5 МГц) характеризуется преобладанием теплового эффекта и используется для создания в опухолях локальной гипертермии (40–45°C), позволяющей преодолеть химио- и радиорезистентность. Высокоинтенсивный (от 3 до 10⁴ Вт/см²) сфокусированный ультразвук частотой 1–10 МГц, при поглощении которого темпе-

ратура в очаге превышает 60°C, применяют для неинвазивной хирургии глубокорасположенных опухолей. Низкоинтенсивный (до 3 Вт/см²) ультразвук физиотерапевтического диапазона (частотой до 3 МГц) оказывает на биологические ткани специфическое нетепловое воздействие, обусловленное механическим повреждением клеток, кавитацией и сонохимическими реакциями [3].

Результаты экспериментальных исследований показали, что низкоинтенсивный ультразвук, даже без существенного увеличения температуры, вызывает в системе *in vitro* торможение роста и гибель опухолевых клеток человека: лейкоза K562, HL-60, HL-525, KG1a, Nalm-6 [4, 5], аденокарциномы молочной железы MCF-7, карциномы яичников SC-OV-3 [6], эпидермоидного рака [7], карциномы шейки матки HeLa, карциномы толстой кишки HT-29, карциномы десны Ca9 22 [8–10], глиомы C6 [11], а также угнетает рост перевивных опухолей крыс: гепатомы Зайделя, саркомы M-1 [7], холангиоцеллюлярного рака PC-1 [12], глиомы C6 [13]. Торможение роста опухолей при действии ультразвука физиотерапевтического диапазона связывают с повреждением сосудов и нарушением кровоснабжения опухолевых клеток [14].

Сонодинамическая терапия злокачественных опухолей с фотосенсибилизаторами в системе *in vitro*

Ультразвуковое излучение в нетепловом режиме способствует увеличению проницаемости клеточных мембран и потенцирует цитотоксичность многих химических соединений, в том числе противоопухолевых препаратов. Так, ультразвуковая обработка опухолевых клеток рака яичника человека повышает цитостатическую эффективность платидиама, 5-фторурацила, эпопозида, фарморубина, карбоплатина и таксотера. Воздействие низкоинтенсивного ультразвука не влияет на пролиферацию и способствует увеличению накопления адриамицина в клетках карци-

номы яичника человека и усилению цитотоксичности. На асцитной опухоли Эрлиха в системе *in vivo* ультразвук (0,8 МГц, 1–3 Вт/см²) замедляет рост опухоли под действием 5-фторурацила [3]. Локальное ультразвуковое облучение холангиоцеллюлярного рака РС-1 крыс (0,88 и 2,64 МГц, 3 Вт/см²) усиливало противоопухолевый эффект сарколизина, карбоплатина, доксолема, 5-фторурацила, метатрексата [12]. Возможность увеличения радиочувствительности опухолевых клеток в результате предварительной обработки ультразвуком показана в ряде работ [15, 16].

Новое направление в онкологии, основанное на значительном усилении цитотоксического эффекта ультразвука при комбинации с лекарственным веществом, получило название сонодинамическая терапия (СДТ). Препараты, способные повышать биологическую эффективность ультразвукового излучения, принято называть соносенсибилизаторами. Первоначально СДТ представляла собой метод лечения злокачественных опухолей, основанный на совместном использовании химиопрепаратов и ультразвукового излучения определенных параметров.

Термины «сонодинамическая терапия» и «соносенсибилизатор» были предложены в начале 1990-х годов [17]. Классический фотосенсибилизатор (ФС) гематопорфирин может быть активирован не только светом, но и ультразвуком, проявляя выраженный противоопухолевый эффект. Так, гематопорфирин увеличивал в системе *in vitro* гибель опухолевых клеток саркомы 180 мыши и гепатомы АН 130 крысы под действием ультразвука (1,92 МГц) интенсивностью 1,27 и 3,18 Вт/см² с 30–50% до 95–99% [17].

Возможные механизмы цитотоксичности включают физическую дестабилизацию клеточных мембран и образование соносенсибилизаторами радикалов, которые инициируют перекисное окисление мембранных липидов. Отмечено отсутствие корреляции между эффективностью производных порфирина при фотодинамическом и сонодинамическом воздействиях. В отличие от фотосенсибилизации производные порфирина проявляли соносенсибилизирующие свойства только при наличии во внеклеточном окружении, а не внутри клетки [18].

Опубликованы данные многочисленных исследований по использованию для СДТ ФС 1 го и 2 го поколений. В отличие от противоопухолевых препаратов ФС в используемых для СДТ дозах не оказывают цитотоксического действия в отсутствие ультразвука. В экспериментах на культурах опухолевых клеток и перевивных опухолях лабораторных животных исследованы соносенсибилизирующие свойства ФС порфиринового ряда и других соединений. Показано усиление действия ультразвука на различные опухолевые клетки в системе *in vitro* (саркомы 180, гепатомы 22, карциномы Эрлиха, лейкемии L1210 мыши, гепатомы АН 130, глиомы С6 крыс, лейкемии HL-60, HL-525 и K562, глиомы U251 и U937, аденокарциномы легкого SPCA-1 человека) такими ФС, как гематопорфирин, фотофрин, фотофрин II, мезопорфирин, протопорфирин, протопорфирин IX, TPPS, АТХ-70, АТХ-S10, фео-

форбид а, AlPcS4, хлорин PAD-S31 [3], метиленовый синий [19], эритрозин, родамин [20], NРe6 [21], бенгальский розовый [22], 5-аминолевулиновая кислота [23], хлорин е₆ [24], фотолон [25]. Представленные в таблице данные свидетельствуют об увеличении в 1,4–5,5 раза цитотоксического действия ультразвука частотой 0,88–2,2 МГц и интенсивностью 0,15–6 Вт/см² в сочетании с различными ФС.

Сонодинамическая терапия злокачественных опухолей с фотосенсибилизаторами в системе *in vivo*

В 1990 г. был апробирован метод сонодинамической терапии с ФС гематопорфирин на мышцах с саркомой 180. Показатель торможения роста опухоли, демонстрирующий эффективность метода, в опытной группе был на 74% выше, чем в контроле [39]. В 2003–2004 гг. проведены исследования противоопухолевой эффективности СДТ с другими ФС. Мышам с карциномой 26, имплантированной в почечную паренхиму, вводили внутривенно АТХ-70 в дозе 2,5 мг/кг и через 24 ч осуществляли воздействие ультразвуком интенсивностью 8 Вт/см² и переменной частотой 0,5 и 1,0 МГц. Были отмечены увеличение эффективности терапии опухоли по сравнению с контролем более чем в 2,5 раза [40] и прямая зависимость эффективности от параметров ультразвукового излучения и дозы фотофрина II на гепатоме АН130 крыс [41]. Значительное торможение опухолевого роста карциномы мышей наблюдалось при использовании производного фталоцианина в дозе более 2,5 мг/кг и ультразвука интенсивностью выше 3,0 Вт/см² [42]. Локальное воздействие ультразвука (1,92 МГц, 3,0 Вт/см²) через 24 ч после введения крысам с индуцированной опухолью молочной железы 2,5 мг/кг АТХ-70 приводило к полному торможению роста опухоли в отличие от действия одного ультразвука или АТХ-70 [43]. Торможение роста саркомы 180 мышей при сочетании гематопорфирина или протопорфирина IX с ультразвуком (1,9–2,2 МГц; 5 Вт/см²) составило 35 и 46% по сравнению с контрольной группой [44].

Проведено исследование противоопухолевой эффективности метода СДТ с ФС SF-1 (на основе хлорофилла) в дозе 20 мг/кг на мышцах с саркомой 180. Животным вводили внутривенно ФС и подвергали локальному ультразвуковому воздействию частотой 1 МГц и интенсивностью 0,3; 0,6 и 1,2 Вт/см². Эффективность проведенного воздействия оценивалась по изменению объема и массы опухолей в группах через 2 недели. Авторы отметили, что при увеличении интенсивности ультразвука существенно замедляется опухолевый рост по отношению к контролю (при оценке по объему опухолей в 2,3; 7,3 и 18,4 раза; при оценке по массе опухолей в 8,5; 17,2 и 40 раз соответственно). Необходимо отметить, что в течение первой недели наблюдения торможение роста опухоли возрастало в 3,6–3,7 раза вне зависимости от интенсивности ультразвукового облучения. Морфологическое исследование показало, что в исследуемых группах (интенсивность – 0,6 и 1,2 Вт/см²) необратимые изменения в опухолевой ткани в виде коагуляционного некроза развивались уже через 2–3 ч после проведенного воздействия [45].

Таблица

Коэффициент усиления цитотоксического действия ультразвука при сочетании с ФС

ФС	Интенсивность, Вт/см ²	Частота, МГц	Культура опухолевых клеток	КУ	Источник
Гематопорфирин	3,18	1,92	Саркома 180 мыши	2	[18]
	3,18	1,92	Гепатома АН 130 крысы	2	[18]
	4,5	1,92	Саркома 180 мыши	2	[27]
	6	1,93	Лейкемия HL-60 человека	2,4	[28]
	0,5	1	Глиома С6 крысы	2,6	[29]
	1	1	- " -	1,9	[11]
	1	1,34	Карцинома Эрлиха	1,4	[30]
Фотофрин	0,15–0,45	0,27	Лейкемия HL-60 человека	1,9–2,8	[31]
Мезопорфирин	4	1,94	Лейкемия L1210 мыши	2	[19]
Протопорфирин IX	4,5	1,92	Саркома 180 мыши	5,0	[32]
	3	2,2	- " -	2,2	[33]
	1	1,34	Карцинома Эрлиха	1,8	[30]
	1	1,43	Гепатома 22 мыши	2,6	[34]
	3	2,2	Саркома 180 мыши	2,1	[35]
АТХ-70	4,5	1,92	Саркома 180 мыши	4	[27]
	15	0,05	Лейкемия HL-525 человека	2	[36]
	15	0,05	Лейкемия HL-60 человека	3,8	[36]
АТХ-S10	3	1,92	Саркома 180 мыши	2	[37]
Феофорбид а	4,5	1,92	Саркома 180 мыши	2	[32]
	0,97	2	Гепатома 22 мыши	2,6	[38]
5-аминолевулиновая кислота	0,46	1,7	Лейкемия K562 человека	3,7	[24]
Хлорин е ₆	1	1	Аденокарцинома легкого SPCA-1 человека	1,7–3,5	[25]
НРе6	6	1,93	Лейкемия HL-60 человека	2,2	[22]
Фотолон	0,2–0,7	0,88	Глиома С6 крысы	1,5–3,4	[26]
Бенгальский розовый	5,9	1,93	Саркома 180 мыши	2–3	[23]
Бенгальский розовый	2,3	1,2	Лимфома U937 человека	1,8	[21]
Эритрозин В	2,3	1,2	- " -	2,0	[21]
Родамин 6G	2,3	1,2	- " -	5,5	[21]
Родамин 123	2,3	1,2	- " -	2,4	[21]
Сульфородамин	1,5	1,2	- " -	1,6	[21]

* ФС – фотосенсибилизатор, УЗ – ультразвук, КУ – коэффициент усиления цитотоксического действия ультразвука.

В результате СДТ гепатомы 22 мышей с использованием протопорфирина IX в дозе 5,0 мг/кг и ультразвука (1,43 МГц; 3,0 Вт/см²; 3 мин.) на 14-е сутки эксперимента отмечено торможение роста опухолей на 46–54% по сравнению с контролем [46]. Аналогичные результаты на мышах с аденокарциномой получены при исследовании сонодинамической активности протопорфирина IX, конъюгированного с наночастицами золота [47].

Опыты, проведенные на мышах со спонтанной аденокарциномой молочной железы показали, что совместное применение ультразвука частотами 150 кГц и 1 МГц (с суммарной интенсивностью

2,2 Вт/см²) и гематопорфирина в дозе 5,0 мг/кг приводит к достоверному увеличению продолжительности жизни животных по сравнению с использованием каждой из этих двух частот ультразвука [48].

Исследование эффективности совместного использования ультразвукового излучения двух частот (150 КГц и 1 МГц, интенсивность 2,2 Вт/см²) в режиме фракционирования при СДТ с фотофрином II спонтанной аденокарциномы молочной железы мышей показало, что использование пяти фракций ультразвука приводит к более выраженному торможению роста опухолей по сравнению с тремя фракциями [49].

Введение крысам с холангиоцеллюлярным раком РС-1 препарата терафтал в сочетании с аскорбиновой кислотой усиливало в 2 раза противоопухолевый эффект локального ультразвукового облучения (0,88 и 2,64 МГц, 3 Вт/см²) [12].

При использовании для СДТ ФС хлорина е6 в дозе 10 мг/кг и выше наблюдалось выраженное увеличение эффекта ультразвука (4,0 Вт/см²), торможение роста гепатомы мышей в опытной группе значительно возрастало по сравнению с контрольной группой [50]. Аналогичные результаты получены при использовании хлорина е6 и ультразвука (1,6 Вт/см²) на мышах с перивитой аденокарциномой SPCA-1 человека [51].

Первые шаги в изучении возможности использования СДТ у лабораторных животных для лечения злокачественных опухолей головного мозга (имплантированные глиомы) предприняли авторы работы [52]. При торможении роста глиомы С6 крыс при использовании ультразвука (2 МГц, 25 Вт/см²) и ФС Rose Bengal отмечено отсутствие температурных изменений в опухоли. Площадь среза опухоли в интактном контроле составила 19,53±3,89 мм², в группе животных, пролеченных только ультразвуком, – 10,64±2,21 мм², после СДТ – 3,01±1,74 мм².

Способность ФС к избирательному накоплению в опухолевых клетках при системном введении позволяет индуцировать цитотоксичность в патологическом очаге с минимальными повреждениями окружающих здоровых тканей. Преимуществом СДТ является возможность фокусировки ультразвука в области глубоко расположенных опухолей. Ohnura T. с соавторами [53] продемонстрировали высокую эффективность совместного использования 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) в дозе 100 мг/кг и ультразвукового излучения (1,04 МГц; 10 Вт/см²) в лечении глубоко расположенной глиомы С6 крыс. Полученные результаты свидетельствуют о достоверном торможении роста опухолей в группе животных, пролеченных методом СДТ, по сравнению с контрольной группой и группой животных, пролеченных ультразвуком без предварительного введения ФС. Площадь среза опухоли в интактном контроле составила 29,94±10,39 мм², в группе животных, пролеченных только ультразвуком, – 30,81±9,65 мм², после СДТ – 18,32±5,69 мм².

Для профилактики термического повреждения нормальных тканей головного мозга животных при СДТ глиомы С6 крыс предложено использование фракционированного режима ультразвукового излучения частотой 1 МГц и интенсивностью 2,65 Вт/см². Через 2 недели после проведенного лечения средний объем опухолей в контрольной группе составил 122,48±39,64 мм³, в группе животных, пролеченных только ультразвуком, – 87,42 ± 21,40 мм³, после СДТ с 5-АЛК (60 мг/кг) – 10,50±8,20 мм³. Полученные результаты свидетельствуют о высокой противоопухолевой эффективности СДТ с 5-АЛК. Отсутствие выраженных побочных реакций проводимого лечения подтверждает его безопасность при лечении глубоко расположенных злокачественных глиом [54].

Эффективность СДТ с метиленовым синим исследована на крысах с карциносаркомой Уокера [55].

Введение по периметру опухоли лекарственной композиции (0,005 г метронидазола + 0,005 г метиленового синего + 25% раствора димексида) с последующим воздействием ультразвука (880 кГц, 0,4 Вт/см²) приводило спустя 6–7 суток к полному отторжению опухоли у 90% животных; на 90-е сутки рецидивы определены у 5 животных из 15; рецидивы и метастазы – у 2 из этих 5 особей. Выявленные в результате экспериментальных исследований данные о значительном усилении деструкции опухолей при использовании СДТ позволили авторам работы [55] приступить к изучению возможности использования этой технологии в клинике. Новый метод лечения апробирован на 22 больных с различными опухолями ЛОР-органов (опухоль наружного носа, полости носа, околоносовых пазух). На основании полученных результатов авторы пришли к выводу, что СДТ представляет особый интерес для онкологии не только ввиду простоты методики и относительно небольшой стоимости (не сопоставимой со стоимостью аппаратуры для лучевой терапии), но и благодаря отсутствию неблагоприятных побочных эффектов [55].

Комбинированное применение сонодинамической и фотодинамической терапии злокачественных опухолей

Несмотря на наличие выгодных преимуществ, основным ограничением существующего метода ФДТ является относительно небольшая глубина проникновения лазерного излучения и повреждения опухолей при применении стандартных методик. Возможным решением данной проблемы является совместное использование лазерного и ультразвукового излучения. При этом значительно увеличивается глубина и площадь повреждения опухолевого очага за счет суммирования эффектов каждого из компонентов. На данный момент противоопухолевая эффективность комбинированного применения сонодинамической и фотодинамической терапии подтверждена результатами нескольких экспериментальных исследований на культуре клеток [20, 58] и лабораторных животных [57, 59, 60].

При сравнительном исследовании цитотоксического эффекта сонодинамического и фотодинамического воздействия с ФС мезопорфирин на клетках лейкемии L1210 мыши было показано, что облучение светом (0,27 Дж/см²) опухолевых клеток после инкубации с мезопорфирином и воздействия ультразвуком (1,94 МГц, 7,5 Вт/см²) существенно снижает выживаемость клеток по сравнению с действием только мезопорфирина и ультразвука [56]. Эти данные послужили основанием для дальнейшей разработки метода СДТ в комбинации с ФДТ злокачественных опухолей.

При комбинации методов ФДТ (88 или 44 Дж/см²) и СДТ (1 МГц, 0,51 Вт/см²) с применением препаратов АТХ-70 или феофорбид а наблюдали значительное усиление противоопухолевого эффекта. Глубина некроза опухоли увеличилась в 2–3 раза, а торможение роста карциномы кожи мышей составило 92–98%, тогда как после одной ФДТ или СДТ этот показатель составил 27–77%. Комбинированное применение методов с использованием в качестве ФС феофорбида а привела к излече-

нию 25% животных на 20-е сутки эксперимента; продолжительность жизни животных превысила 120 суток, в то время как после монотерапии с использованием ФДТ или СДТ составила 77–95 суток [57].

На опухолевой модели фибросаркомы мыши после ФДТ с ФС индоцианином зеленым торможение роста опухоли на 27-е сутки составило 42%, после СДТ с этим же препаратом – 67%, после комбинации ФДТ и СДТ – 98% [58].

Исследование эффективности сочетанного применения ФДТ (300 Дж/см²) и СДТ (1,1 МГц, 1,0 Вт/см²) с липосомальной формой фталоцианина цинка на карциноме мышей показало достоверное увеличение продолжительности жизни животных по сравнению с каждым из воздействий в отдельности [59].

При использовании ФС фотолон получено выраженное синергетическое действие ультразвукового (1 МГц, 0,7 Вт/см²) и лазерного (50 и 100 Дж/см²) излучения на перевитую крысам глиому С6 [60].

Предпринимаются первые попытки применения СДТ (в том числе в сочетании с ФДТ) в клинических условиях. Так, метод СДТ с новым фотосенсибилизатором SF1 (на основе хлорофилла) оказал существенный терапевтический эффект у 3 пациенток с метастатическим

раком молочной железы [61]. Получены положительные результаты лечения с использованием комбинации СДТ и ФДТ у 12 пациенток с гистологически подтвержденным распространенным раком молочной железы [62].

Положительные результаты лечения комбинацией СДТ и ФДТ с фотосенсибилизатором SF1 первичных и метастатических опухолей (включая рефрактерные к химиотерапии) отмечены у 115 пациентов с различным диагнозом (рак молочной железы, мочевого пузыря, шейки матки, меланомы, колоректальный рак, рак почки, мезотелиома, рак легкого, лимфома, рак простаты, саркома, глиобластома, опухоли головы и шеи и др.) [63].

Заключение

Несмотря на то, что к настоящему времени опубликованы только единичные работы, посвященные использованию комбинированной фото- и сонодинамической терапии, можно предположить, что применение этого метода в клинической практике за счет возможности увеличения глубины повреждения и эффективности лечения злокачественных опухолей в будущем станут весьма востребованными в клинической онкологии методами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ультразвук в терапии злокачественных опухолей / Под ред. К.П. Балицкого. – Киев: Наукова думка, 1977 – 157 с.
2. Kremkau F.W. Cancer therapy with ultrasound: A historical review // *J. Clin. Ultrasound*. – 1979. – Vol. 7. – P. 287–300.
3. Rosenthal I., Sostaric J. Z., Riesz P. Sonodynamic therapy – a review of the synergistic effects of drugs and ultrasound // *Ultrasonics Sonochem.* – 2004. – Vol. 11(3). – P. 349–363.
4. Lagneaux L. Ultrasonic low-energy treatment: A novel approach to induce apoptosis in human leukemic cells // *Exp. Hematol.* – 2002. – Vol. 30, Issue 11. – P. 1293–1301.
5. Ashush H. et al. Apoptosis induction of human myeloid leukemic cells by ultrasound exposure // *Cancer Res.* – 2000 – Vol. 60. – P. 1014–1020.
6. Сергеева Н.С. и др. Влияние различных режимов низкочастотного ультразвука на выживаемость опухолевых клеток человека *in vitro* // *Бюл. exper. биол. мед.* – 2001. – Т.131, № 3. – С. 331–334.
7. Бирюков Ю.В. О влиянии ультразвука низкой частоты на клетки опухоли в эксперименте // *Груд. хирургия.* – 1989. – № 3 – С. 64–69.
8. Kaufman G. E. et al. Lysis and viability of cultured mammalian cells exposed to 1 MHz ultrasound // *Ultrasound Med. Biol.* – 1977. – Vol. 3, Issue 1. – P. 21–25.
9. Hrazdira I., Skorpikova J., Dolnikova M. Ultrasonically induced alterations of cultured tumour cells // *Eur. J. Ultrasound.* – 1998. – Vol. 8. – P. 43–49.
10. Fang H. Y. et al. The effects of power on-off durations of pulsed ultrasound on the destruction of cancer cells // *Int. J. Hyperthermia.* – 2007 – Vol. 23, No 4. – P. 371–380.
11. Dai S., Hu S., Wu C. Apoptotic effect of sonodynamic therapy mediated by hematoporphyrin monomethyl ether on C6 glioma cells *in vitro* // *Acta Neurochir.* – 2009. – Vol. 151. – P. 1655–1661.
12. Андропова Н. В. и др. Комбинированная терапия злокачественных опухолей с использованием локального ультразвукового воздействия (экспериментальное исследование) // *Рос. биотерап. ж.* – 2005. – Т. 4, № 3. – С.103–107.
13. Nonaka M. et al. Sonodynamic therapy consisting of focused ultrasound and a photosensitizer causes a selective antitumor effect in a rat intracranial glioma model // *Anticancer Res.* – 2009. – Vol. 29, No.3. – P. 943–950.
14. Wood A.K.W. et al. The antivascular action of physiotherapy ultrasound on murine tumors // *Ultrasound Med Biol.* – 2005. – Vol. 31, No 10. – P. 1403–1410.
15. Martins B. I. et al. Survival of cultured mammalian cells exposed to ultrasound // *Rad. Environm. Biophys.* – 1977. – Vol. 14. – P. 243–250.
16. Kobayashi H., Sakuma S. Treatment of human superficial tumors by ionizing radiation combined with ultrasound // *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi.* – 1991. – Vol. 51, No 2. – P. 149–154.
17. N. Yumita et al. Hematoporphyrin as a sensitizer of cell damaging effect of ultrasound // *Jpn. J. Cancer Res.* – 1989. – Vol. 80. – P. 219–222.
18. Kessel D., Porphyrin-induced enhancement of ultrasound cytotoxicity // *Int. J. Radiat. Biol.* – 1994. – Vol. 66, No 2. – P. 221–228.
19. Заболотный Д.И., Пухлик С.М., Пионтовская М.Б. Новые возможности применения сонодинамической терапии в онкоортологии // *Вестник оториноларингологии.* – 2006. – № 3. – С. 23–26.
20. Hiraoka W. et al. Comparison between sonodynamic effect and photodynamic effect with photosensitizers on free radical formation and cell killing // *Ultrasonics Sonochemistry* – 2006. – Vol. 13. – P. 535–542.
21. Yumita N. et al. Sonodynamically-induced apoptosis, necrosis, and active oxygen generation by mono-l-aspartyl chlorin e6 // *Cancer Sci.* – 2008. – Vol. 99, No 1. – P. 166–172.
22. Umemura S. et al. Sonodynamically induced effect of rose bengal on isolated sarcoma 180 cells // *Cancer Chemother/ Pharmacol.* – 1999. – Vol. 43, No 5. – P. 389–393.
23. He Y. et al. 5-Aminolaevulinic acid enhances ultrasound-induced mitochondrial damage in K562 cells // *Ultrasonics.* – 2010. – Vol. 50. – P. 777–781.
24. Zheng R. et al. The sonodynamic effects of chlorin e6 on the proliferation of human lung adenocarcinoma cell SPCA-1 // *Chin. J. Lung Cancer.* – 2010. – Vol. 13, No 3. – P. 201–205.
25. Tserkovsky D.A., Alexandrova E.N., Istomin Y.P. Photolon enhancement of ultrasound cytotoxicity // *Exp. Oncol.* – 2011. – Vol. 33, No 2. – P. 107–109.
26. Umemura S.I., Yumita N., Nishigaki R. Enhancement of ultrasonically induced cell-damage by a gallium-porphyrin complex ATX-70 // *Jpn. J. Cancer Res.* – 1993. – Vol. 84. – P. 582.
27. Yumita N., Han Q.S., Umemura S. Sonodynamically induced apoptosis with porfimer sodium in HL-60 cells // *Anticancer Drugs.* – 2007. – Vol. 18, No 10. – P. 1149–1156.
28. Li J. et al. In vitro study of hematoporphyrin monomethyl ether-mediated sonodynamic effects on C6 glioma cells // *Neurol. Sci.* – 2008 – Vol. 29. – P. 229–235.
29. Wang P. et al. Comparison between sonodynamic effects with protoporphyrin IX and hematoporphyrin on the cytoskeleton of Ehrlich ascites carcinoma cells // *Cancer Biother. Radiopharm.* – 2010. – Vol. 25, No 1. – P. 55–64.
30. Tachibana K. et al. Enhancement of cell killing of HL-60 cells by ultrasound in the presence of the photosensitizing drug Photofrin II // *Cancer Letters.* – 1993. – Vol. 72, No 3. – P. 195–199.

31. Umemura K. et al. Sonodynamically induced antitumor effect of pheophorbide a // *Cancer Lett.* - 1996. - Vol. 102, No 1-2. - P. 151-157.
32. Liu Q. et al. Sonodynamic effects of protoporphyrin IX disodium salt on isolated sarcoma 180 cells // *Ultrasonics.* - 2006. - Vol. 45, No 1-4. - P. 56-60.
33. Mi N. et al. Induction of sonodynamic effect with protoporphyrin IX on isolate hepatoma 22 cells // *Ultrasound Med. Biol.* - 2009. - Vol. 35, No 4. - P. 680-686.
34. Wang X.B. et al. Study of cell killing effect on S180 by ultrasound activating protoporphyrin IX // *Ultrasonics.* - 2008. - Vol. 48, No 2. - P. 135-140.
35. Miyoshi N., Misik V., Riesz P. Sonodynamic toxicity of gallium-porphyrin analogue ATX-70 in human leukemia cells // *Radiat. Res.* - 1997. - Vol. 148, No 1. - P. 43-47.
36. Yumita N. et al. Sonodynamically induced antitumor effect of 4-formylloximethylidene-3-hydroxy-2-vinyl-deuterio-porphyrin(IX)-6,7-dia spartic acid (ATX-S10) // *Jpn. J. Cancer Res.* - 2000. - Vol. 91, No 2. - P. 255-260.
37. Xu J. et al. Sonodynamic action of pyropheophorbide-a methyl ester in liver cancer cells // *J. Ultrasound Med.* - 2010. - Vol. 29, No 7. - P. 1031-1037.
38. Chen Z. et al. Use of a novel sonosensitizer in sonodynamic therapy of U251 glioma cells in vitro // *Exp. Ther. Med.* - 2012. - Vol. 3, No 2. - P. 273-278.
39. Yumita N., Nishigaki T., Umemura K. Synergetic effect of ultrasound and hematoporphyrin on sarcoma 180 // *J. Jpn. Cancer Res.* - Vol. 81. - 1990. - P. 304.
40. Yumita N., Sasaki K., Umemura S., Yukawa A. Sonodynamically induced antitumor effect of gallium-porphyrin complex by focused ultrasound on experimental kidney tumor // *Cancer Lett.* - 1997. - Vol. 112, No 1. - P. 79-86.
41. Yumita N., Umemura S. Sonodynamic therapy with photofrin II on AH130 solid tumor. Pharmacokinetics, tissue distribution and sonodynamic antitumor efficacy of photofrin II // *Cancer Chemother. Pharmacol.* - 2003. - Vol. 51, No. 2. - P. 174-178.
42. Yumita N., Umemura S. Sonodynamic antitumor effect of chloroaluminum phthalocyanine tetrasulfonate on murine solid tumour // *J. Pharm. Pharmacol.* - 2004. - Vol. 56, No. 1. - P. 85-90.
43. Yumita N. Sonodynamic therapy on chemically induced mammary tumor: pharmacokinetics, tissue distribution and sonodynamically induced antitumor effect of gallium-porphyrin complex ATX-70 // *Cancer Chemother. Pharmacol.* - 2007. - Vol. 60. - P. 891-897.
44. Liu Q. et al. Comparison between sonodynamic effect with protoporphyrin IX and hematoporphyrin on sarcoma 180 // *Cancer Chemother Pharmacol.* - 2007. - Vol. 60, No 5. - P. 671-680.
45. Wang X., Lewis T., Mitchell D. The tumoricidal effect of sonodynamic therapy (SDT) on S-180 sarcoma in mice // *Integr. Cancer Ther.* - 2008. - Vol. 7. - P. 96-102.
46. Wang X. et al. Sonodynamically induced anti-tumor effect with protoporphyrin IX on hepatoma-22 solid tumor // *Ultrasonics.* - 2011. - Vol. 51, No 5. - P. 539-546.
47. Sazgarnia A. et al. A novel nanosonosensitizer for sonodynamic therapy: in vivo study on a colon tumor model // *J. Ultrasound Med.* - 2011. - Vol. 30, No 10. - P. 1321-1329.
48. Alamolhoda M. et al. Comparing the in vivo sonodynamic effects of dual- and single-frequency ultrasound in breast adenocarcinoma // *Journal of Medical Ultrasonics.* - 2012. - Vol. 39, No 3. - P. 115-125.
49. Barati A.H., Mokhtari-Dizaji M. Ultrasound dose fractionation in sonodynamic therapy // *Ultrasound Med. Biol.* - 2010. - Vol. 36, No 6. - P. 880-887.
50. Shi H. et al. Pharmacokinetic study of a novel sonosensitizer chlorin-e6 and its sonodynamic anti-cancer activity in hepatoma-22 tumor-bearing mice // *Biopharm. Drug Dispos.* - 2011. - Vol. 32, No 6. - P. 319-332.
51. Chen B. 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.
52. Nonaka M. et al. Sonodynamic therapy consisting of focused ultrasound and a photosensitizer causes a selective antitumor effect in a rat intracranial glioma model // *Anticancer Res.* - 2009. - Vol. 29, No 3. - P. 943-950.
53. Ohmura T. et al. Sonodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and focused ultrasound for deep-seated intracranial glioma in rat // *Anticancer Res.* - 2011. - Vol. 31, No 7. - P. 2527-2533.
54. Jeong E.G. et al. Sonodynamically induced antitumor effects of 5-aminolevulinic Acid and fractionated ultrasound irradiation in an orthotopic rat glioma model // *Ultrasound Med Biol.* - 2012. - Vol. 38, No 12. - P. 2143-2150.
55. Заболотный Д.И., Пухлик С.М., Пионковская М.Б. Новые возможности применения сонодинамической терапии в онкологии // *Вестник оториноларингологии.* - 2006. - № 3. - С. 23-26.
56. Kessel D. Modes of photodynamic vs. sonodynamic cytotoxicity // *J. Photochem. Photobiol.* - 1995. - Vol. 28. - P. 219-221.
57. Jin Z.H. Combination effect of photodynamic and sonodynamic therapy on experimental skin squamous cell carcinoma in C3H/HeN mice // *J. Dermatol.* - 2000. - Vol. 27. - P. 294-306.
58. Nomikou N. et al. The effects of ultrasound and light on indocyanine-green-treated tumour cells and tissues // *Chem. Med Chem.* - 2012. - Vol. 7, No 8. - P. 1465-1471.
59. Bakhshizadeh M. et al. Effects of Combined Sonodynamic and Photodynamic Therapies on a Colon Carcinoma Tumor Model // *Iran J Basic Med Sci* - 2011. - Vol. 14, No 3. - P. 205-212.
60. Tserkovsky D.A. et al. 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.
61. Wang X., Mitchell D., Lewis T. J. Primary clinical use of sonodynamic therapy (SDT) for advanced breast cancer // *Journal of Clinical Oncology.* - 2008. - Vol. 26, No 15. - P. 12-29.
62. Wang X. et al. Sonodynamic and photodynamic therapy in advanced refractory breast cancer // *Journal of Clinical Oncology.* - 2012. - Vol. 30, No 27, suppl. - P. 118.
63. 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 Therapy.* - 2009. - Vol. 4. - P. 179-193.

SONODYNAMIC THERAPY WITH PHOTSENSITIZERS AND ITS COMBINATION WITH PHOTODYNAMIC THERAPY IN TREATMENT OF MALIGNANT TUMORS

Zerkovskiy DA, Alexandrova EN, Laptsevich TP, Istomin JuP

N.N. Alexandrova Republic Research and Practical Centre of oncology and medical radiology, Minsk, Belarus

The article reviews mechanisms of sonodynamic therapy with photosensitizers (ultrasound + photosensitizer) and combination of sonodynamic with photodynamic therapy (ultrasound + photosensitizer + light exposure) for treatment of malignant tumors. Efficacy of these methods with photosensitizers of different chemical structure in experimental study in vitro and in vivo on different tumor models and in clinical trials was assessed.

Keywords: ultrasound, sonodynamic therapy, combined modality treatment, sonosensitizers, photosensitizers.

Контакты: Ю.П. Истомин, E-mail: istomin06@mail.ru