

МЕХАНИЗМЫ ФОТОДИНАМИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

А.Л. Акопов, Н.В. Казаков, А.А. Русанов, А. Карлсон

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург

Резюме

Представлены современные взгляды на механизмы терапевтического эффекта фотодинамической терапии при лечении онкологических больных. Описана история возникновения и развития метода. Перечислены основные требования, предъявляемые к веществам, используемым в качестве фотосенсибилизаторов. Проведен детальный обзор основных, применяемых в клинической практике в России и за рубежом, фотосенсибилизаторов, их химическая структура, основные спектральные характеристики. Кратко описаны методики их применения, диапазоны терапевтических доз, показания к применению, фармакокинетические особенности и побочные эффекты. Рассмотрены преимущества и недостатки наиболее популярных современных фотосенсибилизаторов, основные механизмы проникновения фотосенсибилизаторов разной химической структуры в опухолевые клетки. Показаны и подробно обсуждены три основных возможных звена противоопухолевого эффекта: прямое повреждение опухолевых клеток, нарушение сосудистой стромы опухолей и элиминация опухоли под воздействием иммунных клеток. Уделено внимание некрозу и апоптозу неоваскулярной сети – основным путям развития противоопухолевого действия при проведении фотодинамической терапии.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, световое воздействие, фотодинамическая реакция.

Введение

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – это лечебный метод, основанный на взаимодействии фотосенсибилизатора (ФС) и светового излучения, имеющего определенную длину волны. В результате развивается фотодинамическая реакция (ФДР), следствием чего является разрушение опухоли [1]. Несмотря на то, что метод ФДТ все шире применяется в различных областях медицины, информации о нем недостаточно [2].

Эффект фотодинамического воздействия на живые ткани был открыт случайно студентом-медиком Oscar Raab более 100 лет назад [3]. Изучая влияние флюоресцирующих веществ на инфузорию, Raab обнаружил, что интенсивный свет, направленный на краситель, приводит к быстрой гибели микроорганизмов. Более подробно описать это явление и дать объяснения происходящему удалось учителю и наставнику О. Raab – профессору Н. von Tappeiner, который ввел понятие «фотодинамический эффект». Так зародилась ФДТ.

В начале XX века с той или иной степенью успеха было пролечено значительное количество пациентов с разными формами рака, в частности рака кожи. Однако, несмотря на определенный успех данной методики, ФДТ не получила дальнейшего развития и была неоправданно забыта. Второе рождение ФДТ состоялось лишь спустя почти 50 лет, когда она привлекла внимание R.L. Lipson и E.J. Schwartz. Исследования в 50–60-е годы прошлого столетия выявили не только

возможность абляции раковых клеток, но и, благодаря флюоресцентным качествам ФС, позволили визуализировать границы опухолевого процесса и определить его распространенность [4, 5]. В 1970-е годы, изучая соединения порфирина, T.J. Dougherty отметил важность применения ФДТ в лечении рака [6]. Он предъявил онкологическому сообществу ФС и приборы, используемые в качестве источника света, подкрепил свои выводы соответствующими клиническими испытаниями, что создало благоприятные условия для развития ФДТ.

Фотосенсибилизирующие вещества

ФС – это природные или синтетические вещества, которые обладают способностью модифицировать энергию света путем поглощения света в видимой или ближней ультрафиолетовой или инфракрасной области спектра [7]. Основопологающим для проведения ФДТ является введение ФС, который активируется под воздействием светового излучения, имеющего определенную длину волны. Этот процесс напоминает фотосинтез, который, являясь одной из форм переноса световой энергии, лежит в основе формирования жизни на Земле [2, 8, 9]. ФС встречаются в природе довольно часто. Они входят в состав растений и бактерий в виде хлорофилла, а также содержатся в организме человека и животных в качестве компонентов гемоглобина и других белков – порфиринов и промежуточные продукты их синтеза.

Известно более тысячи веществ, обладающих фотосенсибилизирующими свойствами, из них около двух десятков были детально изучены и лишь единицы прошли необходимые клинические испытания [9]. Опыт клинического применения ФДТ позволил сформулировать некоторые требования, предъявляемые к «идеальному» ФС:

- отсутствие токсичности в инертном состоянии;
- гидрофильность для легкости системного введения;
- поглощение в длинноволновой красной части видимого спектра более (700 нм), поскольку именно такой свет лучше (глубже) проникает в биологические ткани;
- высокая фотохимическая активность, характеризующаяся максимальным выходом токсических метаболитов кислорода;
- высокая аффинность и селективность накопления в патологических клетках-мишенях с минимальной задержкой в окружающих здоровых тканях;
- быстрая фармакодинамика и элиминация из организма больного;
- отсутствие фототоксичности продуктов распада.

Проводимая ФДТ должна быть комфортна и безопасна для пациента и, что не менее важно, коммерчески доступна. Некоторые ФС с доказанной эффективностью и безопасностью одобрены для применения в клинической практике только на территории производителя, в то время как отсутствие лицензии в других странах делает их использование невозможным просто потому, что их нет в продаже. В настоящее время на мировом и отечественном фармацевтическом рынке имеется несколько препаратов, применяемых для ФДТ, обладающих различными плюсами и минусами (см. таблицу).

Производные гематопорфирина (HPD)

Фотофрин (HPD) – первый препарат-фотосенсибилизатор, разработанный в конце 1970 г. группой ученых из Канады и США под руководством T.J. Dougherty. Оте-

чественный аналог – фотогем. За многие годы в мире накоплен богатый опыт применения этого препарата для флюоресцентной диагностики и ФДТ. HPD представляет собой смесь различных мономеров, димеров и полимеров гематопорфирина. Этот ФС нетоксичен, не вызывает у пациентов болезненных ощущений при фотоактивации, что делает возможным его применение в амбулаторном лечении [10]. Однако препарат обладает сравнительно невысоким пиком поглощения света в красном диапазоне (при длине волны 630 нм) и неглубоким проникновением в ткани, что приходится компенсировать высокими дозами препарата и мощностью источника света. Поэтому время воздействия источником света может составлять от 20 мин и более. Кроме того, препарат сохраняется в различных органах, включая глаза, кожу до 4–6 нед после введения, что может привести к серьезным ожогам от солнечного света глаз и открытых участков тела. Стоимость оригинального препарата составляет более 3000 USD для одной процедуры.

Производные хлорина

M-tetrahydroxophenyl chlorine (mTHPC). Торговое название фоскан («Biolitec Фарма Лтд», Дублин, Ирландия). Фоскан – синтетическое производное хлорина – является активным ФС. Для получения цитотоксического эффекта достаточно применение низкой дозы препарата (0,1 мг/кг) и света (10–20 Дж/см²). Время воздействия источником света измеряется в секундах. Однако препарат обладает существенной кожной фототоксичностью. После введения ФС пациент должен оставаться в темной комнате 24 ч, т.к. даже комнатное освещение может вызвать сильный ожог, а период повышенной фоточувствительности достигает 7 нед [9]. Кроме того, лечение очень болезненное, в связи с чем сама ФДТ выполняется под наркозом. Несмотря на недостатки, препарат обладает высокой эффективностью, что позволило занять свою нишу в лечении рака верхних отделов дыхатель-

Таблица

Препараты, применяемые для ФДТ в онкологической практике

Препарат	Длина волны, нм	Доза, мг/кг	Интервал между введением ФС и облучением, часы
<u>Производные гематопорфирина</u> Фотофрин, Фотогем	630	2	48
<u>Аминолевулиновая кислота</u> Аласенс, Левулан	630	30	3
<u>Производные хлорина</u> M-tetrahydroxophenyl chlorine (mTHPC) Фоскан	660	0,15	96
Mono-L-aspartyl chlorine e ₆ (NPe ₆) Радахлорин, Фотодитазин, Фотолон	662	1	2,5
<u>Производные фталоцианина</u> Фотосенс	675	1	24

ной системы и пищеварительного тракта, первичных и рецидивирующих опухолей головы и шеи. Фоскан – очень дорогой препарат, стоимость его для одной процедуры составляет около 6000 английских фунтов.

Mono-L-aspartyl chlorine e_6 (NPe_6) имеет ряд торговых названий: MACE, LS11, NPe_6 , фотодитазин («Вета-гранд», Россия), радахлорин («Рада-фарма», Россия), фотолон («Белмедпрепараты», Республика Беларусь). Эти препараты – растительные производные хлорина, с высокой эффективностью и низкой темновой фототоксичностью. Лечение может проводиться через несколько часов после введения, что представляется наиболее удобным для пациента и врача [11].

5-Аминолевулиновая кислота (5-АЛК)

Ряд торговых названий: левулан в США, аласенс в России, и др. 5-АЛК сама по себе не является ФС, однако введение в организм экзогенной 5-АЛК индуцирует синтез и накопление эндогенного протопорфирина IX, который обладает выраженной фотодинамической активностью. Основным преимуществом 5-АЛК является быстрый метаболизм, вследствие чего препарат имеет короткий период повышенной светочувствительности. К настоящему времени в клинике 5-АЛК применяется наружно и перорально. Однако при системном применении отмечен ряд побочных эффектов – тошнота, рвота, головная боль, нарушение кровообращения, транзиторное повышение уровня аминотрансфераз крови, а также удлинение периода повышенной светочувствительности. Поэтому 5-АЛК применяется в основном в дерматологии с использованием наружных форм препарата (мазь, липосомный гель) [12]. И хотя 5-АЛК вызывает дискомфортные ощущения при местном использовании, системная фототоксичность обычно не развивается. Особые показания к применению 5-АЛК связаны с возможностью флуоресцентной (фотодинамической) диагностики злокачественных новообразований.

Производные фталоцианина

Фотосенс – синтетический ФС на основе фталоцианина алюминия, обладающий химической однородностью, гидрофильностью, поглощает свет в более длинноволновой части спектра (675–680 нм) и имеет высокий коэффициент выхода цитотоксичных соединений кислорода. В России клинические испытания препарата проводятся с 1994 г., имеются данные о его высокой терапевтической эффективности в лечении рака различной локализации, в том числе рака кожи, орофарингеальной локализации, бронхов, пищевода [2]. К недостаткам фотосенсибилизаторов этой группы следует отнести замедленное выведение из организма больных. Так, при использовании фотосенса период повышенной светочувствительности составляет 8 нед.

Световое воздействие

Любой ФС активируется воздействием света определенной длины волны, соответствующей пику поглощения препарата. Чем больше длина волны

возбуждения ФС, обуславливающая развитие фотодинамической реакции, тем больше глубина проникновения света, а значит, глубина лечебного воздействия [7, 13]. Путем подбора ФС и соответствующей ему длины волны можно регулировать проникающую способность света в биологические ткани. На поверхностные поражения кожи глубиной до 1 мм можно воздействовать синим светом (450–480 нм) [14, 15]. Красный свет с длиной волны 660–740 нм способен проникать в подкожные ткани на глубину до 1 см, что делает возможным его использование при лечении как поверхностных очагов, так и опухолей, расположенных глубже [16]. Используемые в клинике препараты имеют спектр фотодинамического воздействия с максимумами в области 620–690 нм. Так, широко применяемая в дерматологии 5-АЛК при проведении ФДТ позволяет воздействовать на пораженные участки кожи, не затрагивая базальную мембрану [12]. Клинически это проявляется в успешном лечении рака кожи без дальнейшего грубого рубцевания тканей. Современные ФС под воздействием видимого излучения с разной длиной волны (от синего до зеленого и красного) позволяют селективно подходить к лечению опухолевых образований на различной глубине залегания.

Достичь большей спектральной яркости излучения в нужном диапазоне позволяет применение лазерных источников для ФДТ. В качестве источников света используют различные типы лазеров. Помимо лазеров могут применяться источники некогерентного света с высокой плотностью светового потока или светодиоды. В отличие от лазеров они менее дорогостоящи.

Повышение эффективности внутриполостного облучения осуществляется путем использования волоконно-оптических методов доставки к облучаемым тканям, позволяя реализовать принцип селективности фотодинамической деструкции, сохраняя интактными окружающие нормальные ткани [17].

Оптоволоконно или световод подводят к опухоли эндоскопически или во время проведения хирургической операции [17]. В качестве дополнительной визуализации могут использоваться такие методы, как ультразвуковое исследование (УЗИ) или компьютерная томография (КТ). Учитывая уровень развития современных технологий, источник света может быть надежно подведен практически к любой структуре человеческого тела.

Фотодинамическая реакция

Под действием света определенной длины волны, соответствующей максимуму поглощения данного ФС, в облученной опухоли развиваются высокотоксичные ФДР, которые приводят к повреждению раковых клеток. При этом соседние, здоровые клетки, сохраняются неповрежденными.

При поглощении фотонов света атомы ФС переходят из основного состояния в возбужденное. Последующая потеря атомом ФС полученной энергии может

осуществляться несколькими путями. Один из возможных путей, обратный переход в инертное состояние, сопровождается излучением света – флуоресценцией. Способность ФС флуоресцировать под действием света определенной длины волны положило начало флуоресцентной диагностике (ФД), превращая ФС в маркер злокачественной ткани, помогая визуализировать опухолевое ложе и определять распространенность опухолевого процесса.

В другом случае возбужденная молекула ФС реагирует с окружающими химическими веществами, образуя свободные радикалы – так называемая реакция Фентона I. Наиболее же важной для реализации клинического фотодинамического эффекта является реакция Фентона II, при которой возбужденная молекула ФС взаимодействует с кислородом, в результате чего выделяется активная синглетная форма кислорода [18]. Именно синглетному кислороду приписывают основную роль в разрушении опухоли и питающих ее сосудов.

Механизмы повреждающего действия ФДТ

В фотохимических превращениях, возникающих под воздействием света определенной длины волны на ФС, остается еще много неизученного. Продолжительность жизни синглетного кислорода в биологических системах составляет менее 0,04 мс, а радиус цитотоксического действия около 20 нм [19]. И хотя приведенные показатели активного вещества кажутся незначительными, даже этого достаточно для выраженного клинического эффекта. При этом происходит запуск целого каскада событий, приводящих к локальным, регионарным и системным изменениям в организме. В настоящее время известно три основных механизма противоопухолевого эффекта ФДТ: прямое повреждение опухолевых клеток, нарушение сосудистой стромы опухолей, элиминация опухоли под действием иммунных клеток [20]. Рассмотрим последовательно каждый из них, принимая во внимание тот факт, что *in vivo* эти события протекают одновременно.

Клетки опухоли

Имеющиеся данные литературы позволяют предположить, что проникновение ФС в опухолевые клетки возможно как пассивным, диффузным путем, так и посредством рецепторно-опосредованного эндоцитоза (фагоцитоза), а также с помощью рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), обладающего внутренней тирозинкиназной активностью [21–23]. Также значительная роль в транспорте ФС к клеткам-мишеням отводится липопротеидам плазмы крови, особенно их низкомолекулярной фракции. Наибольшее число рецепторов к липопротеидам имеют активно пролиферирующие клетки, включая опухолевые и эндотелий сосудов, чем и объясняется селективность накопления ФС.

Однако механизмы, обеспечивающие преимущественное распределение ФС в опухоли, остаются не

до конца изученными. Каждый ФС может иметь свой предпочтительный метод проникновения в клетки опухоли [24, 25]. Так, фотофрин и фотогем, состоящие из разнокалиберных олигомеров порфирина, попадая в клетку-мишень, избирательно фиксируются на мембранах опухолевых клеток и внутриклеточных оргanelл, в частности митохондрий [26]. Есть сведения, что амфифильные производные хлорина e_6 (радахлорин, фотодитазин, фотолон) накапливаются в матриксе митохондрий, а фоскан в аппарате Гольджи и цитоплазматическом ретикулуле [27].

В настоящее время ведутся исследования по использованию вирусов направленной доставки ФС к клеткам-мишеням. Суть данного метода заключается в использовании неспособных к размножению вирусных частиц, несущих в своем составе ген ФС, что и обеспечивает фототоксичность при ФДТ. Эти частицы имеют на своей поверхности специфические антитела к антигенам, присутствующим на плазматической мембране только раковых клеток, что обеспечивает направленность действия [28]. Однако следует отметить, что в настоящее время не для каждой формы рака известен специфический антиген, и обнаружить его не так просто. Данный метод имеет большие шансы на успех, но необходимо более точное и тонкое изучение, прежде чем его можно будет внедрить в практику ФДТ.

Способность опухолевых клеток накапливать большие количества ФС по сравнению с нормальными клетками и возможность локального облучения позволяют вызывать селективную гибель именно опухолевых клеток. Существует несколько способов клеточной гибели, приводящей к деструкции опухоли при проведении ФДТ: запрограммированное клеточное «самоубийство» (апоптоз) и незапрограммированная клеточная гибель с последующим развитием некроза [29, 30]. Особо следует отметить те случаи, когда в результате генных мутаций реализация апоптоза невозможна или сведена к минимуму.

Тип гибели клеток (апоптоз/некроз) может зависеть не только от природы и концентрации ФС, но и от дозы облучения [29]. Использование высоких доз световой энергии приводит к некрозу, в результате которого клетка набухает [31, 32], теряется целостность цитоплазматической мембраны, и содержимое некротических клеток может попадать на соседние клетки, что приводит к развитию воспалительного процесса и их гибели («эффект свидетеля») [33, 34]. Некротические изменения в клетках провоцируют регионарную и системную реакцию, которая описана ниже.

При проведении ФДТ низкими дозами световой энергии запускается механизм апоптоза [35]. При этом клетка перестает функционировать, и происходит упорядоченная самоликвидация без «эффекта свидетеля» и иммунной реакции, поскольку нет высвобождения внутриклеточных цитотоксических веществ.

Апоптоз характерен не только для патологически измененных, но и для нормальных клеток многих живых организмов, включая бактерии. Это генетически регулируемый процесс, посредством которого осуществляются многие важные процессы организма, такие как образование тканей, элиминация потенциально опасных клеток, борьба с патогенами, удаление органов или структур не нужных организму после определенной стадии развития или не нужных определенному полу. И ФДТ способна активизировать механизм апоптоза.

Следует отметить, что ФС, по данным многих исследований, селективно накапливаются в активно пролиферирующих клетках опухоли, вследствие чего для ФДТ характерна высокая избирательность поражения опухоли при минимальном травмировании здоровых тканей. Однако клинически установлено, что любая клетка, содержащая активированный ФС, может претерпевать некротические или апоптотические изменения, а в случае, когда в здоровой клетке концентрация возбужденного ФС достаточно высока, вероятно развитие побочных реакций ФДТ, например, кожной фототоксичности [7, 36].

Сосуды

Кроме прямого цитотоксического воздействия на опухолевые клетки при ФДТ важную роль играет нарушение кровоснабжения за счет повреждения эндотелия кровеносных сосудов опухолевой ткани [24, 25]. По данным флюоресцентной и радионуклидной диагностики, ФС накапливается в сосудистой строме опухоли и периваскулярных тканях [37]. Известно, что сосудистая сеть злокачественных опухолей представлена сосудами капиллярного типа с несовершенной базальной мембраной, измененным эндотелием с повышенной проницаемостью, что может являться дополнительным основанием для накопления ФС в опухолевой ткани [38]. Напротив, здоровая ткань вне патологического очага с полноценными кровеносными сосудами остается практически интактной.

В результате ФДР происходят значительные изменения эндотелиальных клеток, которые приводят к активации циркулирующих тромбоцитов и других гемостатических механизмов и, как следствие, к тромбогенному эффекту и остановке кровотока [39, 40]. Под действием высоких доз световой энергии в фотосенсибилизированных клетках происходит высвобождение медиаторов воспаления и цитокинов, таких как простагландины, лимфокины и тромбоксаны, которые активируют иммунную систему и играют важнейшую роль в сосудистых повреждениях стромы опухоли, что наряду с острой гипоксией тканей приводит к повреждению новообразования.

Под воздействием световой энергии в меньших дозах также возможна ФДР, однако менее выраженная. В этом случае запускается механизм апоптоза сосудистой стромы опухоли, ведущий к ее гибели,

но без выработки цитокинов и активации иммунной системы [22].

Клинические исследования показали, что и некроз, и апоптоз играют решающую роль в приостановлении опухолевого процесса. Более глубокое изучение этого вопроса, возможно, позволит в дальнейшем управлять лечебным процессом на клеточном уровне, заменяя некротический путь ФДТ на апоптотический.

Иммунный ответ

Важным фактором индукции ФДТ-опосредованного иммунного ответа является повреждение клеточных мембран и сосудов опухоли [41]. Фотоокислительные нарушения индуцируют выделение медиаторов (факторов роста, протеинов) и цитокинов, провоцирующих местную иммунную реакцию [42, 43]. Следствием этих процессов является окклюзия сосудов опухоли и индуцированная цитотоксическая активность в отношении опухолевых клеток. Активированные лейкоциты, в том числе нейтрофилы и макрофаги, активно мигрируют к месту лечебного воздействия. Макрофаги фагоцитируют поврежденные раковые клетки, презентуя специфические белки этой опухоли CD4 Т-хелперам, которые в свою очередь распознаются CD8 Т-киллерами. Эта иммунная реакция может происходить не только в месте воздействия ФДТ, но и в регионарных лимфатических узлах и отдаленных опухолевых очагах.

Хотя специфическая иммунная реакция может быть менее значимой, чем другие эффекты ФДТ на ранних стадиях процесса, она важна для долгосрочного контроля роста опухоли. Активированные Т-киллеры, реализующие некроз опухолевой ткани во время лечения, могут индуцировать механизмы апоптоза клеток опухоли даже после завершения ФДТ [44].

Клинические исследования показывают, что в крови пациентов, получивших ФДТ, обнаруживаются повышенные концентрации цитокинов, а на гистологическом срезе биоптата опухоли определяется стойкая инфильтрация иммунными клетками [9]. Оба эти факта свидетельствуют в пользу иммуностимулирующего действия ФДТ. Доказанное наличие иммунологического компонента фотодинамического воздействия позволяет свидетельствовать не только о перспективности сочетания методов ФДТ и иммунотерапии для улучшения результатов лечения онкологических заболеваний, но и о возможном применении ФДТ с целью коррекции иммунологических реакций.

Заключение

ФДТ заняла надлежащее место в системе противораковых лечебных воздействий, однако еще остаются нерешенные вопросы о механизмах действия ФДТ [28]. Возможность использовать такой подход открывает большие перспективы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W., et al. Photodynamic therapy // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1998. – Vol. 90. – P. 889–905.
2. Филоненко Е. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в онкологии // *Наука в России.* – 2012. – № 4. – С. 4–9.
3. Allison R.R., Mota H.C., Sibata C.H. Clinical PD/PDT in North America: an historical review // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2004. – No 1. – P. 263–277.
4. Kurohane K, Tominaga A, Sato K, North JR, Namba Y, Oku N. Photodynamic therapy targeted to tumor-induced angiogenic vessels // *Cancer Lett.* – 2001. – Vol. 167. – P. 49–56.
5. Lipson R.L., Baldes E.J. Photosensitivity and heat // *Arch. Dermatol.* – 1960. – Vol. 82. – P. 517–520.
6. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W., et al. Photodynamic therapy // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1998. – Vol. 90. – P. 889–905.
7. Allison R.R., Downie G.H., Cuenca R., Hu X.H., Childs C.J., Sibata C.H. Photosensitizers in clinical PDT // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2004. – No 1. – P. 27–42.
8. Странадко Е.Ф., Каменская В.Н. Фотодинамическая терапия: наукометрическое исследование // *Лазерная медицина.* – 2013. – Т. 17, № 2. – С. 44–49.
9. Allison R.R., Moghissi K. Photodynamic Therapy (PDT): PDT Mechanisms // *Clin. Endosc.* – 2013. – Vol. 46 – P. 24–29.
10. Соколов В.В., Телегина Л.В., Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И., Пикин О.В., Франк Г.А. Эндобронхиальная хирургия и фотодинамическая терапия при первично-множественном раке легкого // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* – 2010. – № 7. – С. 28–31.
11. McMahon K.S., Wieman T.J., Moore P.H., Finger V.H. Effects of photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorin e_6 on vessel constriction, vessel leakage, and tumor response // *Cancer Res.* – 1994. – Vol. 54. – P. 5374–5379.
12. Allison R.R., Sibata C.H. Photodiagnosis for cutaneous malignancy: a brief clinical and technical review // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2008. – Vol. 5. – P. 247–250.
13. Mang T.S. Lasers and light sources for PDT: past, present and future // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2004. – No 1. – P. 43–48.
14. Brancalion L., Moseley H. Laser and non-laser light sources for photodynamic therapy // *Lasers Med. Sci.* – 2002. – Vol. 17. – P. 173–186.
15. Sibata C.H., Colussi V.C., Oleinick N.L., Kinsella T.J. Photodynamic therapy in oncology // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2001. – Vol. 2. – P. 917–927.
16. Akopov A., Rusanov A., Gerasin A., Kazakov N., Urtenova M., Chistakov I. Preoperative endobronchial photodynamic therapy improves resectability in initially irresectable (inoperable) locally advanced non-small cell lung cancer // *Photodiagnosis and photodynamic therapy.* – 2014. – №3. – P. 259–264.
17. Акопов А.Л., Русанов А.А., Чистяков И.В., Урtenова М.А., Казаков Н.В., Герасин А.В., Папаян Г.В. Применение фотодинамической терапии с целью уменьшения объема резекции при немелкоклеточном раке легкого // *Вопросы онкологии.* – 2013. – №6. – С.740–744.
18. Hamblin M.R., Newman E.L. On the mechanism of the tumour-localising effect in photodynamic therapy // *J. Photochem. Photobiol.* – 1994. – Vol. 23. – P. 3–8.
19. Moan J., Berg K. The photodegradation of porphyrins in cells can be used to estimate the lifetime of singlet oxygen. // *Photochem. Photobiol.* – 1991. – Vol. 53. – P. 549–553.
20. Mroz P., Yaroslavsky A., Kharkwal G.B., Hamblin M.R. Cell death pathways in photodynamic therapy of cancer // *Cancers.* – 2011. – Vol. 3. – P. 2516–2539.
21. Boyle R.W., Dolphin D. Structure and biodistribution relationships of photodynamic sensitizers // *Photochem. Photobiol.* – 1996. – Vol. 64. – P. 469–485.
22. Hamblin M.R., Rajadhyaksha M., Momma T., Soukos N.S., Hasan T. In vivo fluorescence imaging of the transport of charged

REFERENCES

1. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W., et al. Photodynamic therapy, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1998, Vol. 90, pp. 889–905.
2. Filonenko E. Fluorescent diagnosis and photodynamic therapy in oncology, *Nauka v Rossii*, 2012, No. 4, pp. 4–9.
3. Allison R.R., Mota H.C., Sibata C.H. Clinical PD/PDT in North America: an historical review, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2004, No. 1, pp. 263–277.
4. Kurohane K, Tominaga A, Sato K, North JR, Namba Y, Oku N. Photodynamic therapy targeted to tumor-induced angiogenic vessels, *Cancer Lett.*, 2001, Vol. 167, pp. 49–56.
5. Lipson R.L., Baldes E.J. Photosensitivity and heat, *Arch. Dermatol*, 1960, Vol. 82, pp. 517–520.
6. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W., et al. Photodynamic therapy, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1998, Vol. 90, pp. 889–905.
7. Allison R.R., Downie G.H., Cuenca R., Hu X.H., Childs C.J., Sibata C.H. Photosensitizers in clinical PDT, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2004, No. 1, pp. 27–42.
8. Strnadko E.F., Kamenskaya V.N. Fotodinamicheskaya terapiya: naukoimetricheskoe issledovanie (Photodynamic therapy: a scientometric study), *Lazernaya meditsina*, 2013, T. 17, No. 2, pp. 44–49.
9. Allison R.R., Moghissi K. Photodynamic Therapy (PDT): PDT Mechanisms, *Clin. Endosc.*, 2013, Vol. 46, pp. 24–29
10. Sokolov V.V., Telegina L.V., Trakhtenberg A.Kh., Kolbanov K.I., Pikin O.V., Frank G.A. Endobronkhial'naya khirurgiya i fotodinamicheskaya terapiya pri pervichno-mnozhestvennom rake legkogo (Endobronchial surgery and fotodynamic therapy for the treatment of multiple primary lung cancer), *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*, 2010, No. 7, pp. 28–31.
11. McMahon K.S., Wieman T.J., Moore P.H., Finger V.H. Effects of photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorin e_6 on vessel constriction, vessel leakage, and tumor response, *Cancer Res*, 1994, Vol. 54, pp. 5374–5379.
12. Allison R.R., Sibata C.H. Photodiagnosis for cutaneous malignancy: a brief clinical and technical review, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2008, Vol. 5, pp. 247–250.
13. Mang T.S. Lasers and light sources for PDT: past, present and future, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2004, No. 1, pp. 43–48.
14. Brancalion L., Moseley H. Laser and non-laser light sources for photodynamic therapy, *Lasers Med. Sci.*, 2002, Vol. 17, pp. 173–186.
15. Sibata C.H., Colussi V.C., Oleinick N.L., Kinsella T.J. Photodynamic therapy in oncology, *Expert Opin. Pharmacother*, 2001, Vol. 2, pp. 917–927.
16. Akopov A., Rusanov A., Gerasin A., Kazakov N., Urtenova M., Chistakov I. Preoperative endobronchial photodynamic therapy improves resectability in initially irresectable (inoperable) locally advanced non-small cell lung cancer // *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 2014, No. 3, pp. 259–264.
17. Akopov A.L., Rusanov A.A., Chistyakov I.V., Urtenova M.A., Kazakov N.V., Gerasin A.V., Papayan G.V. Primenenie fotodinamicheskoi terapii s tselyu umen'sheniya ob'ema rezeksii pri nemelkokletochnom rake legkogo (Application of photodynamic therapy to reduce the amount of resection for non-small cell lung cancer), *Voprosy onkologii*, 2013, No. 6, pp. 740–744.
18. Hamblin M.R., Newman E.L. On the mechanism of the tumour-localising effect in photodynamic therapy, *J. Photochem. Photobiol.*, 1994, Vol. 23, pp. 3–8.
19. Moan J., Berg K. The photodegradation of porphyrins in cells can be used to estimate the lifetime of singlet oxygen, *Photochem. Photobiol.*, 1991, Vol. 53, pp. 549–553.
20. Mroz P., Yaroslavsky A., Kharkwal G.B., Hamblin M.R. Cell death pathways in photodynamic therapy of cancer, *Cancers*, 2011, Vol. 3, pp. 2516–2539.
21. Boyle R.W., Dolphin D. Structure and biodistribution relationships of photodynamic sensitizers, *Photochem. Photobiol.*, 1996, Vol. 64, pp. 469–485.

- chlorin e_6 conjugates in a rat orthotopic prostate tumour // *Br. J. Cancer*. – 1999. – Vol. 81. – P. 261-268.
23. Jori G., Reddi E. The role of lipoproteins in the delivery of tumour-targeting photosensitizers // *Int. J. Biochem.* – 1993. – Vol. 25. – P. 1369-1375.
24. Castano A.P., Demidova T.N., Hamblin M.R. Mechanisms in photodynamic therapy: part three: photosensitizer pharmacokinetics, biodistribution, tumor localization and modes of tumor destruction // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2005. – Vol. 2. – P. 91-106.
25. Castano A.P., Demidova T.N., Hamblin M.R. Mechanisms in photodynamic therapy: part two: cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2005. – Vol. 2. – P. 1-23.
26. Oleinick N.L., Evans H.H. The photobiology of photodynamic therapy: cellular targets and mechanisms // *Radiat. Res.* – 1998. – Vol. 150 (5 Suppl.). – P. 146-156.
27. Moghissi, K., Dixon, K., Thorpe J.A.C. and Stringer M.R. Photodynamic therapy in early central lung cancer: a treatment option for patients ineligible for surgical resection // *Thorax*. – 2007. – Vol. 65. – P. 391-395.
28. Allison R.R. Future PDT // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2009. – Vol. 6. – P. 231-234.
29. Oleinick N.L., Morris R.L., Belichenko I. The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why, and how // *Photochem. Photobiol. Sci.* – 2002. – 1. – P. 1-21.
30. Igney F.H., Krammer P.H. Death and anti-death: tumour resistance to apoptosis // *Nat. Rev. Cancer*. – 2002. – Vol. 2. – P. 277-288.
31. Ding X., Xu Q., Liu F., et al. Hematoporphyrin monomethyl ether photodynamic damage on HeLa cells by means of reactive oxygen species production and cytosolic free calcium concentration elevation // *Cancer Lett.* – 2004. – Vol. 216. – P. 43-54.
32. Henderson B.W., Donovan J.M. Release of prostaglandin E2 from cells by photodynamic treatment in vitro // *Cancer Res.* – 1989. – Vol. 49 (24 Pt 1). – P. 6896-6900.
33. Dahle J., Kaalhus O., Moan J., Steen H.B. Cooperative effects of photodynamic treatment of cells in microcolonies // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1997. – Vol. 94. – 1773-1778.
34. Henderson B.W., Owczarczak B., Sweeney J., Gessner T. Effects of photodynamic treatment of platelets or endothelial cells in vitro on platelet aggregation // *Photochem. Photobiol.* – 1992. – Vol. 56. – P. 513-521.
35. Agarwal M.L., Clay M.E., Harvey E.J., Evans H.H., Antunez A.R., Oleinick N.L. Photodynamic therapy induces rapid cell death by apoptosis in L5178Y mouse lymphoma cells // *Cancer Res.* – 1991. – Vol. 51. – P. 5993-5996.
36. Мачинская Е.А., Иванова-Радкевич В.И. Обзор механизмов селективного накопления фотосенсибилизаторов различной химической структуры в опухолевой ткани // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. – 2013. – №4. – С. 19-23.
37. Chen B., Roskams T., de Witte P.A. Antivascular tumor eradication by hypericin-mediated photodynamic therapy // *Photochem. Photobiol.* – 2002. – Vol. 76. – P. 509-513.
38. Kurohane K., Tominaga A., Sato K., North J.R., Namba Y., Oku N. Photodynamic therapy targeted to tumor-induced angiogenic vessels // *Cancer Lett.* – 2001. – Vol. 167. – P. 49-56.
39. Chen B., Pogue B.W., Goodwin I.A., et al. Blood flow dynamics after photodynamic therapy with verteporfin in the RIF-1 tumor // *Radiat. Res.* – 2003. – Vol. 160. – P. 452-459.
40. Fingar V.H., Wieman T.J., Doak K.W. Role of thromboxane and prostacyclin release on photodynamic therapy-induced tumor destruction // *Cancer Res.* – 1990. – Vol. 50. – P. 2599-2603.
41. Krosi G., Korbek M. Potentiation of photodynamic therapy by immunotherapy: the effect of schizophyllan (SPG) // *Cancer Lett.* – 1994. – Vol. 84. – P. 43-49.
42. Gollnick S.O., Evans S.S., Baumann H., et al. Role of cytokines in photodynamic therapy-induced local and systemic inflammation // *Br. J. Cancer*. – 2003. – Vol. 88. – P. 1772-1779.
22. Hamblin M.R., Rajadhyaksha M., Momba T., Soukos N.S., Hasan T. In vivo fluorescence imaging of the transport of charged chlorin e_6 conjugates in a rat orthotopic prostate tumour, *Br. J. Cancer*, 1999, Vol. 81, pp. 261-268.
23. Jori G., Reddi E. The role of lipoproteins in the delivery of tumour-targeting photosensitizers, *Int. J. Biochem.*, 1993, Vol. 25, pp. 1369-1375.
24. Castano A.P., Demidova T.N., Hamblin M.R. Mechanisms in photodynamic therapy: part three: photosensitizer pharmacokinetics, biodistribution, tumor localization and modes of tumor destruction, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2005, Vol. 2, pp. 91-106.
25. Castano A.P., Demidova T.N., Hamblin M.R. Mechanisms in photodynamic therapy: part two: cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2005, Vol. 2, pp. 1-23.
26. Oleinick N.L., Evans H.H. The photobiology of photodynamic therapy: cellular targets and mechanisms, *Radiat. Res.*, 1998, Vol. 150 (5 Suppl.), pp. 146-156.
27. Moghissi, K., Dixon, K., Thorpe J.A.C. and Stringer M.R. Photodynamic therapy in early central lung cancer: a treatment option for patients ineligible for surgical resection, *Thorax*, 2007, Vol. 65, pp. 391-395.
28. Allison R.R. Future PDT, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2009, Vol. 6, pp. 231-234.
29. Oleinick N.L., Morris R.L., Belichenko I. The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why, and how, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2002, No. 1, pp. 1-21.
30. Igney F.H., Krammer P.H. Death and anti-death: tumour resistance to apoptosis, *Nat. Rev. Cancer*, 2002, Vol. 2, pp. 277-288.
31. Ding X., Xu Q., Liu F., et al. Hematoporphyrin monomethyl ether photodynamic damage on HeLa cells by means of reactive oxygen species production and cytosolic free calcium concentration elevation, *Cancer Lett.*, 2004, Vol. 216, pp. 43-54.
32. Henderson B.W., Donovan J.M. Release of prostaglandin E2 from cells by photodynamic treatment in vitro, *Cancer Res.*, 1989, Vol. 49 (24 Pt 1), pp. 6896-6900.
33. Dahle J., Kaalhus O., Moan J., Steen H.B. Cooperative effects of photodynamic treatment of cells in microcolonies, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, Vol. 94, pp. 1773-1778.
34. Henderson B.W., Owczarczak B., Sweeney J., Gessner T. Effects of photodynamic treatment of platelets or endothelial cells in vitro on platelet aggregation, *Photochem. Photobiol.*, 1992, Vol. 56, pp. 513-521.
35. Agarwal M.L., Clay M.E., Harvey E.J., Evans H.H., Antunez A.R., Oleinick N.L. Photodynamic therapy induces rapid cell death by apoptosis in L5178Y mouse lymphoma cells, *Cancer Res.*, 1991, Vol. 51, pp. 5993-5996.
36. Machinskaya E.A., Ivanova-Radkevich V.I. Obzor mekhanizmov selektivnogo nakopleniya fotosensibilizatorov razlichnoi khimicheskoi struktury v opukholevoi tkani (Review of selective accumulation of photosensitizers with different chemical structure in tumor tissue), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2013, No. 4, pp. 19-23.
37. Chen B., Roskams T., de Witte P.A. Antivascular tumor eradication by hypericin-mediated photodynamic therapy, *Photochem. Photobiol.*, 2002, Vol. 76, pp. 509-513.
38. Kurohane K., Tominaga A., Sato K., North J.R., Namba Y., Oku N. Photodynamic therapy targeted to tumor-induced angiogenic vessels, *Cancer Lett.*, 2001, Vol. 167, pp. 49-56.
39. Chen B., Pogue B.W., Goodwin I.A., et al. Blood flow dynamics after photodynamic therapy with verteporfin in the RIF-1 tumor, *Radiat. Res.*, 2003, Vol. 160, pp. 452-459.
40. Fingar V.H., Wieman T.J., Doak K.W. Role of thromboxane and prostacyclin release on photodynamic therapy-induced tumor destruction, *Cancer Res.*, 1990, Vol. 50, pp. 2599-2603.
41. Krosi G., Korbek M. Potentiation of photodynamic therapy by immunotherapy: the effect of schizophyllan (SPG), *Cancer Lett.*, 1994, Vol. 84, pp. 43-49.

43. Gollnick S.O., Liu X., Owczarczak B., Musser D.A., Henderson B.W. Altered expression of interleukin 6 and interleukin 10 as a result of photodynamic therapy in vivo // *Cancer Res.* – 1997. – Vol. 57. – P. 3904–3909.
44. Coutier S., Bezdetnaya L., Marchal S., et al. Foscan (mTHPC) photosensitized macrophage activation: enhancement of phagocytosis, nitric oxide release and tumour necrosis factor-alpha-mediated cytolytic activity // *Br. J. Cancer.* – 1999. – Vol. 81. – P. 37–42.
42. Gollnick S.O., Evans S.S., Baumann H., et al. Role of cytokines in photodynamic therapy-induced local and systemic inflammation, *Br. J. Cancer*, 2003, Vol. 88, pp. 1772–1779.
43. Gollnick S.O., Liu X., Owczarczak B., Musser D.A., Henderson B.W. Altered expression of interleukin 6 and interleukin 10 as a result of photodynamic therapy in vivo, *Cancer Res.*, 1997, Vol. 57, pp. 3904–3909.
44. Coutier S., Bezdetnaya L., Marchal S., et al. Foscan (mTHPC) photosensitized macrophage activation: enhancement of phagocytosis, nitric oxide release and tumour necrosis factor-alpha-mediated cytolytic activity, *Br. J. Cancer*, 1999, Vol. 81, pp. 37–42.

THE MECHANISMS OF PHOTODYNAMIC ACTION FOR TREATING OF CANCER PATIENTS

Akopov AL, Kazakov NV, Rusanov AA, Karlson A

Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg

Current views on mechanisms of therapeutic effect of photodynamic therapy for treating of cancer patients are represented. The history of formation and development of the method is described. The main requirements for agents used as photosensitizers are listed. Detailed review of main photosensitizers used in clinical practice in Russia and in foreign countries with their chemical structure, main spectral characteristics was performed. Methods of its application, therapeutic dose ranges, indications, specific pharmacokinetic properties and side-effects are briefly outlined. Advantages and disadvantages of the most popular modern photosensitizers, main mechanisms of entry of photosensitizers of different chemical structure into cancer cells are observed. Three main possible component of anti-tumor effect: direct damage of cancer cells, impairment of vascular stroma of tumor and elimination of tumor due to immune cells are shown and closely discussed. Necrosis and apoptosis of neovascular net which are main development trends of anti-tumor action for photodynamic therapy are noticed.

Keywords: photodynamic therapy, photosensitizer, light exposure, photodynamic reaction.

Контакты: Акопов А.Л., e-mail: akopovand@mail.ru