

Заключение

Лазерная терапия, включенная в комплекс лечения пациентов старших возрастных групп, по полученным данным, оказывает более выраженное корригирующее влияние на уровень макро- и микроэлементов в сыворотке крови, чем изолированная медикаментозная терапия за счет стимуляции метаболических процессов, тканевого дыхания, антиоксидантной активности; что сопровождается ремиссией симптомов заболевания и улучшением самочувствия пациентов. Более выраженную положительную динамику мы отметили у пациентов пожилого возраста (60–74 года), что свидетельствует о большей эффективности лазерной терапии в данной возрастной группе.

Низкоинтенсивная лазерная терапия может быть рекомендована для включения в комплекс лечения пациентов старших возрастных групп с полиморбидностью.

Список литературы

1. Гуревич К.Г. Нарушения обмена микроэлементов // *Вопр. биол., мед. и фармацевт. химии*. 2002. № 2. С. 7–14.
2. Изларионов В.Е. Техника и методики процедур лазерной терапии. М.: Медицина, 1994. С. 100–119.
3. Карандина Н.М. Особенности обмена эссенциальных микроэлементов и электрофизиологических параметров миокарда в онтогенезе у крыс различных гипертензивных линий: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. С. 16.
4. Корочкин И.М., Капустина Г.М., Бабенко Б.В. Лазерно-дифрактометрическая оценка эффективности коррекции реологических свойств эритроцитов при облучении венозной крови низкоинтенсивным гелий-неоновым лазером у больных ИБС // *Мат. науч.-практ. конф. «Современные методы контроля лазерного облучения крови и оценки эффективности лазерной терапии»*. Новосибирск, 1990. С. 9–10.
5. Кутрянова Т.А., Люшина О.И., Семенов В.Ф., Шабалин В.Н. Методические особенности определения основных микроэлементов в сыворотке и клетках периферической крови рентгенофлуоресцентным методом // *Клин. и лаб. диагностика*. 1999. № 8. С. 11–15.
6. Меньщикова Е.Б., Зенков Е.К., Сафина А.Ф. Механизмы развития окислительного стресса при ишемическом и реперфузионном повреждении миокарда // *Усп. совр. биол.* 1997. Т. 117. Вып. 3. С. 362–373.
7. Авицын А.П., Жаворонков А.А., Рши М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М: Медицина, 1991. 496 с.
8. Блинков И.Л., Стародубцев А.К., Сулейманов С.Ш., Ших Е.В. Микроэлементы: Краткая клиническая энциклопедия. Хабаровск, 2004. С. 210.
9. Одинаева Н.Д. Современные данные о содержании МЭ в различных тканях и жидкостях человека / Н.Д. Одинаева, Г.В. Язык, М.И. Баканов. М., 2000. С. 5.
10. Садовникова И.И. Электролитный баланс при сердечно-сосудистых заболеваниях – коррекция необходима! // *Русс. мед. журнал*. 2007. Т. 15. № 9. С. 10–16.
11. Скальный А.В. Радиация, микроэлементы, антиоксиданты и иммунитет (микроэлементы и антиоксиданты в восстановлении здоровья ликвидаторов аварии на ЧАЭС) / А.В. Скальный, А.В. Кулрин. М., 2000. С. 59–60.
12. Соколовский В.В. Тиолдисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма: Учебное пособие. СПб., 1996. 30 с.
13. Batey R.G., Shamir S., Wilms J. Properties and hepatic metabolism of non-transferrin-bound iron // *Dig. Dis. Sci.* 1981. Vol. 26. P. 1082–1086.
14. Blake D.R., Merry P., Stevens C. et al. Iron free radicals and arthritis // *Proc. Nutr. Soc.* 1992. Vol. 49. № 2. P. 239–245.
15. Bremner J., Beatie J.H. // *Proc. Nutr. Soc.* 1995. Vol. 54. P. 489–499.
16. David W. Killilea, Bruce N. Ames Magnesium deficiency accelerates cellular senescence in cultured human fibroblasts // *Magnesium Research*. 2008. Vol. 21. № 2. P. 77–82.
17. Kay R., Knight G. Trace metals // *Surg. nutr. Boston etc*, 1983. P. 283–329.
18. O'Dell B. Biochemical Basis of the clinical effects of cooper deficiency // *Current topics in nutrition a disease*. New York. 1992. P. 301–313.
19. Whang R., Whang D., Ryan M. Refractory potassium repletion: a consequence of magnesium deficiency // *Arch. Intern. Med.* 1992. Vol. 152. P. 40–45.

Поступила в редакцию 26.11.08 г.

Для контактов:
E-mail: olga260781@mail.ru

УДК 615.831.07.092.9

Странадко Е.Ф.¹, Яшунский Д.В.², Хатунцева Е.А.³, Устюжанина Н.Е.³, Рябов М.В.¹, Ибрагимов Т.М.¹,
Нифантьев Н.Э.³, Гош Р.⁴

Поиск новых фотосенсибилизаторов с длиной волны возбуждения в длинноволновой части спектра

Stranadko E.F., Yashunsky D.V., Khatuntzeva E.A., Ustjuzhanina N.E., Rjabov M.V., Ibragimov T.M., Nifantjev N.E.,
Gosh R. (Moscow, Russia; Stuttgart, Germany)

Search for new photosensitizers with excitation wavelength in the long-wave part of the spectrum

¹ ГУП ГНЦ лазерной медицины Росздрава, ² ГУ НИИ биомедицинской химии РАМН, ³ Институт органической химии РАН, г. Москва; ⁴ Штутгартский университет, факультет биоэнергетики, Германия

Цель исследования. Определение темновой токсичности и фотодинамической активности нового фотосенсибилизатора из группы производных бактериохлорина в эксперименте на культуре клеток HeLa. *Материал и методы.* Нами разработаны уникальные подходы к синтезу фотосенсибилизаторов из группы производных бактериохлорина и бактериофеофорбида. Получены вещества с высоким уровнем поглощения в диапазоне 740–760 нм и выраженной фотодинамической активностью. В рамках предварительных исследований проведены испытания *in vitro* ФДТ с

производным бактериохлорина (поисковый № НФС 11027) на клетках линии HeLa. *Результаты.* Облучение клеток, инкубированных с препаратом в течение 30 мин, в дозе 10 Дж/см² сопровождается подавлением роста клеток даже при минимальных концентрациях фотосенсибилизатора. Гибель 50% клеток наблюдалась при концентрации фотосенсибилизатора 5 мкг/л. Темновая токсичность препарата НФС 11027 отмечена при концентрации около 100 мкг/л. Темновая и фототоксичность препарата НФС 11027, определяемые по предлагаемой методике, сопоставимы с препаратами ряда хлорина. Дозозависимость исследуемых эффектов подтверждается линейным характером соответствующих участков кривых подавления роста клеток. *Заключение.* Фотосенсибилизатор НФС 11027 обладает полосой поглощения 750 нм, характеризуется наличием низкой темновой токсичности и адекватной фотодинамической активности при исследовании в эксперименте *in vitro*. Сопоставимость результатов исследования препаратов, возбуждаемых светом с различной длиной волны, и наличие у полученных графиков характерных участков линейности, свидетельствующих о дозозависимости изучаемых эффектов, являются подтверждением адекватности выбора методики исследования. Данная модель будет использована нами в дальнейших исследованиях новых фотосенсибилизаторов с длинноволновой полосой поглощения. *Ключевые слова:* фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, производное бактериохлорина, эксперимент, культура клеток опухоли.

Purpose. To determine dark toxicity and photodynamic activity of a new photosensitizer of the group of bacteriochlorine derivatives in experiment with cell culture HeLa. *Material and methods.* The authors have developed a unique approach to synthesis of photosensitizers of bacteriochlorine derivative group and bacteriopheophorbide. Substances with high absorption peaks in the range of 740–760 nm and marked photodynamic activity have been received. During preliminary investigations PDT testings *in vitro* with bacteriochlorine derivatives on cell culture HeLa have been performed. *Results.* Irradiation of cells incubated with the preparation for 30 min with 10 J/cm² is accompanied with cell growth inhibition even at minimal photosensitizer concentrations. 50% cell death is seen at concentration 5 mkg/l. Dark toxicity of the preparation НФС 11027 is seen at concentration about 100 mkg/l. Dark and phototoxicity of the preparation НФС 11027 determined by the proposed technique are comparable with preparations of chlorine raw. Dose-dependent effects of the tested preparations are confirmed with linear character of corresponding zones of cell growth inhibition curves. *Conclusion.* Photosensitizer НФС 11027 has an absorption band at 750 nm; it is characterized by low dark toxicity and adequate photodynamic activity when being tested in experiments *in vitro*. Comparability of the results of tested preparations excited with light of various wavelength and dose-dependent signs obtained at linear zones in the curves confirm the adequacy of the chosen technique for investigation. The given model will be used by us in our further work with new photosensitizers and long-wave band of absorption. *Key words:* photodynamic therapy, photosensitizers, bacteriochlorine derivatives, tumour cell culture.

Введение

Фотодинамическая терапия (ФДТ) злокачественных новообразований является одним из наиболее перспективных направлений современной онкологии во всем мире. В отечественной клинической практике ФДТ применяется с 1992 года, в первую очередь для лечения злокачественных новообразований [2, 3, 5, 6]. Накоплен значительный опыт лечения злокачественных опухолей полых органов, головы и шеи, кожи, гениталий. К настоящему времени разработаны многочисленные методики ФДТ злокачественных новообразований и ряда неопухолевых заболеваний с применением фотосенсибилизаторов первого и второго поколения с длиной поглощения в красной полосе спектра (630–690 нм). Применение этих препаратов позволяет добиваться адекватного разрушения не только поверхностных, но и солидных опухолей с глубиной инфильтрации до 1–1,5 см и практически с неограниченной площадью поражения. Однако разрушение более массивных опухолевых узлов даже с применением фотосенсибилизаторов второго поколения вызывает затруднения, связанные с недостаточной глубиной проникновения возбуждающего света в патологические ткани.

Общезвестно, что в качестве фотосенсибилизаторов для ФДТ применяются такие красители, переход которых в возбужденное состояние происходит под действием света с длиной волны, соответствующей так называемому «окну прозрачности кожи». Этим термином обозначается красно-инфракрасная полоса спектра в пределах длин волн 600–1000 нм, в которой

гемоглобин и эпидермис обладают минимальным поглощением света. Соответственно световая энергия беспрепятственно проникает на достаточную глубину с эффективной мощностью потока. Однако прозрачность биотканей в этой полосе неодинакова и наилучшей пенетрацией в ткани характеризуется свет с длиной волны 700 нм и более.

Глубокое проникновение света в ткани необходимо для лечения таких злокачественных опухолей, как рак языка, дна полости рта, рото- и носоглотки. В этих зонах применение интратканевого лазерного воздействия путем внедрения световода в толщу опухоли безопасно, так как пункция толстой иглой может вызывать кровотечение из-за обильного кровоснабжения тканей указанных органов. Применение интерстициальной ФДТ при рецидивах рака данных анатомических зон еще более затруднительно, поэтому в настоящее время онкологи вынуждены отказываться в лечении таким пациентам. Указанное ограничение также приводит к сужению показаний для применения ФДТ при массивных солидных опухолях паренхиматозных органов, опухолях головного мозга и метастатических поражениях.

Применение для возбуждения фотодинамической реакции света ближней инфракрасной части спектра позволит преодолеть указанные ограничения, так как глубина проникновения света в биологические ткани с длиной волны 740–800 нм значительно больше [11, 15]. Это объясняется меньшим коэффициентом поглощения света гемоглобином и меньшим рассеянием

света в биологических тканях в указанном диапазоне длин волн. Для такой ФДТ необходима разработка новых фотосенсибилизаторов с поглощением на этих длинах волн и соответствующих источников света.

В экспериментальных исследованиях было показано, что глубина некроза тканей после ФДТ с фотосенсибилизаторами, обладающими поглощением в ближней инфракрасной полосе спектра, значительно больше, чем при использовании препаратов первого и второго поколения [16]. ФДТ с фотосенсибилизаторами третьего поколения позволит разрушать опухоли значительных размеров с минимальным повреждением здоровых тканей.

К группе фотосенсибилизаторов третьего поколения относятся производные бактериохлорина и бактериофеофорбида. Попытки синтеза таких фотосенсибилизаторов проводятся в ряде исследовательских центров. Получены перспективные экспериментальные данные [1, 8, 12, 14], проводятся единичные клинические испытания новых фотосенсибилизаторов с длиной волны возбуждающего света в дальней красной части спектра [9, 18]. Тем не менее, к настоящему времени в мире не разрешено клиническое применение ни одного лекарственного препарата на базе данных соединений.

Появление новых соединений, обладающих фотосенсибилизирующими свойствами, требует разработки методик скрининга их цитотоксической активности, в первую очередь – скрининг тестов для определения темновой токсичности и фототоксичности фотосенсибилизаторов *in vitro*. В мировой практике при постановке подобных исследований применяют как изотопные методы оценки пролиферации и гибели клеток [7, 10], так и неизотопные, в первую очередь – МТТ-тест с окрашиванием препаратов через 24 часа после светового воздействия [10, 13, 17].

Целью нашего исследования явилось определение темновой токсичности и фотодинамической активности нового фотосенсибилизатора из группы производных бактериохлорина в эксперименте на культуре клеток HeLa.

Материал и методы

Нами разработаны уникальные подходы к синтезу фотосенсибилизаторов из групп производных бактериохлорина и бактериофеофорбида на основе их направленной модификации. Получены вещества с высоким пиком поглощения в диапазоне 740–760 нм и выраженной фотодинамической активностью (рис. 1).

Полученные соединения доступны для промышленного синтеза и обладают свойствами, удовлетворяющими требованиям современных стандартов по стабильности и химической однородности.

У полученных веществ была выявлена способность к флуоресценции в водных и липидных средах при возбуждении на длине волны 400–405 нм, что позволяет рассчитывать на возможность их приме-

нения не только для ФДТ, но и для флуоресцентной диагностики злокачественных новообразований (рис. 2).

В рамках предварительных исследований проведены испытания *in vitro* ФДТ с производным бактериохлорина (поисковый № НФС 11027) на клетках линии HeLa (рис. 3). Исследования проведены по ранее разработанной методике [4]. В работе использовали постоянную клеточную линию HeLa, полученную из карциномы шейки матки человека. Клетки культивировали на среде ДМЕМ с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (ПанЭко, РФ) в

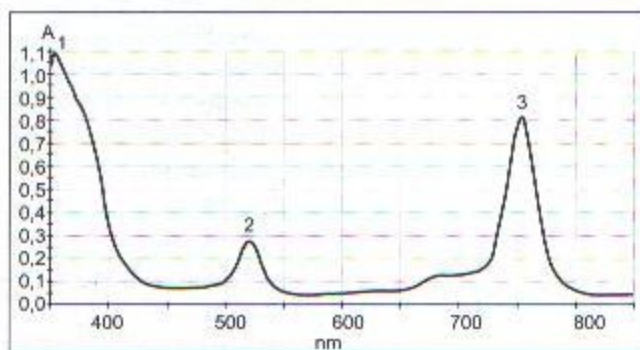


Рис. 1. Характеристичный спектр поглощения производного бактериохлорина в воде

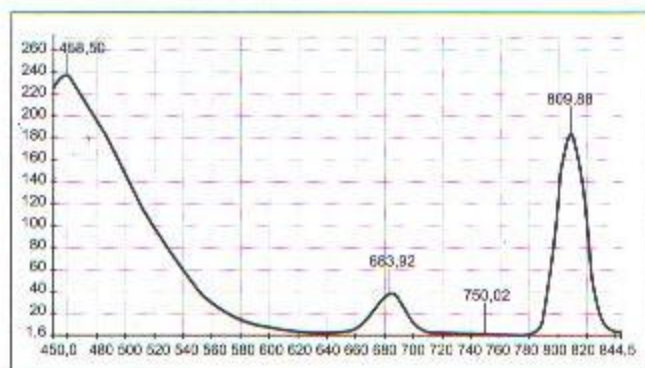


Рис. 2. Спектр флуоресценции производного бактериохлорина при возбуждении светом с длиной волны 405 нм

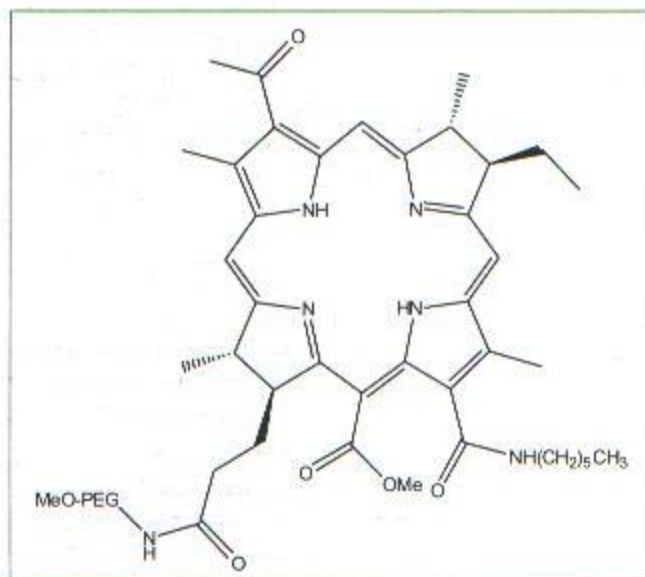


Рис. 3. Структура препарата НФС 11027

света в биологических тканях в указанном диапазоне длин волн. Для такой ФДТ необходима разработка новых фотосенсибилизаторов с поглощением на этих длинах волн и соответствующих источников света.

В экспериментальных исследованиях было показано, что глубина некроза тканей после ФДТ с фотосенсибилизаторами, обладающими поглощением в ближней инфракрасной полосе спектра, значительно больше, чем при использовании препаратов первого и второго поколения [16]. ФДТ с фотосенсибилизаторами третьего поколения позволит разрушать опухоли значительных размеров с минимальным повреждением здоровых тканей.

К группе фотосенсибилизаторов третьего поколения относятся производные бактериохлорина и бактериофеофорбида. Попытки синтеза таких фотосенсибилизаторов проводятся в ряде исследовательских центров. Получены перспективные экспериментальные данные [1, 8, 12, 14], проводятся единичные клинические испытания новых фотосенсибилизаторов с длиной волны возбуждающего света в дальней красной части спектра [9, 18]. Тем не менее, к настоящему времени в мире не разрешено клиническое применение ни одного лекарственного препарата на базе данных соединений.

Появление новых соединений, обладающих фотосенсибилизирующими свойствами, требует разработки методик скрининга их цитотоксической активности, в первую очередь – скрининг тестов для определения темновой токсичности и фототоксичности фотосенсибилизаторов *in vitro*. В мировой практике при постановке подобных исследований применяют как изотопные методы оценки пролиферации и гибели клеток [7, 10], так и неизотопные, в первую очередь – МТТ-тест с окрашиванием препаратов через 24 часа после светового воздействия [10, 13, 17].

Целью нашего исследования явилось определение темновой токсичности и фотодинамической активности нового фотосенсибилизатора из группы производных бактериохлорина в эксперименте на культуре клеток HeLa.

Материал и методы

Нами разработаны уникальные подходы к синтезу фотосенсибилизаторов из групп производных бактериохлорина и бактериофеофорбида на основе их направленной модификации. Получены вещества с высоким пиком поглощения в диапазоне 740–760 нм и выраженной фотодинамической активностью (рис. 1).

Полученные соединения доступны для промышленного синтеза и обладают свойствами, удовлетворяющими требованиям современных стандартов по стабильности и химической однородности.

У полученных веществ была выявлена способность к флуоресценции в водных и липидных средах при возбуждении на длине волны 400–405 нм, что позволяет рассчитывать на возможность их приме-

нения не только для ФДТ, но и для флуоресцентной диагностики злокачественных новообразований (рис. 2).

В рамках предварительных исследований проведены испытания *in vitro* ФДТ с производным бактериохлорина (поисковый № НФС 11027) на клетках линии HeLa (рис. 3). Исследования проведены по ранее разработанной методике [4]. В работе использовали постоянную клеточную линию HeLa, полученную из карциномы шейки матки человека. Клетки культивировали на среде ДМЕМ с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (ПанЭко, РФ) в

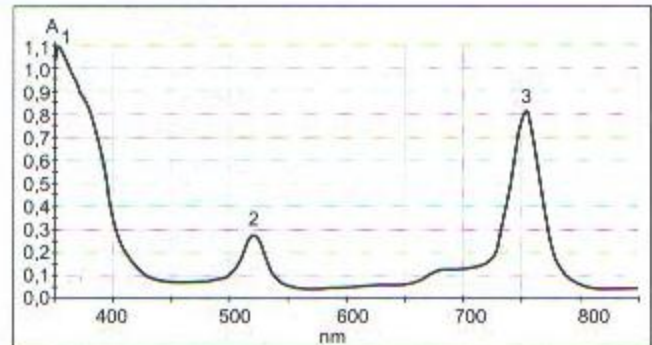


Рис. 1. Характеристичный спектр поглощения производного бактериохлорина в воде

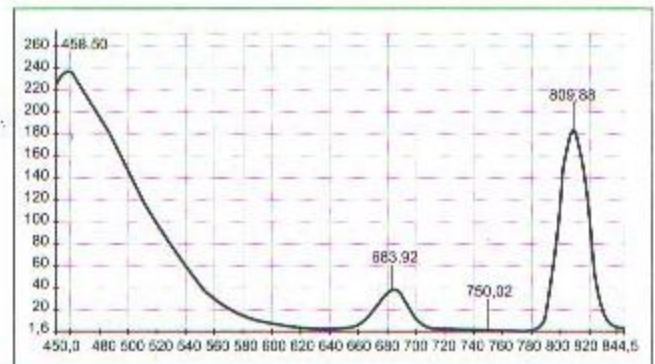


Рис. 2. Спектр флуоресценции производного бактериохлорина при возбуждении светом с длиной волны 405 нм

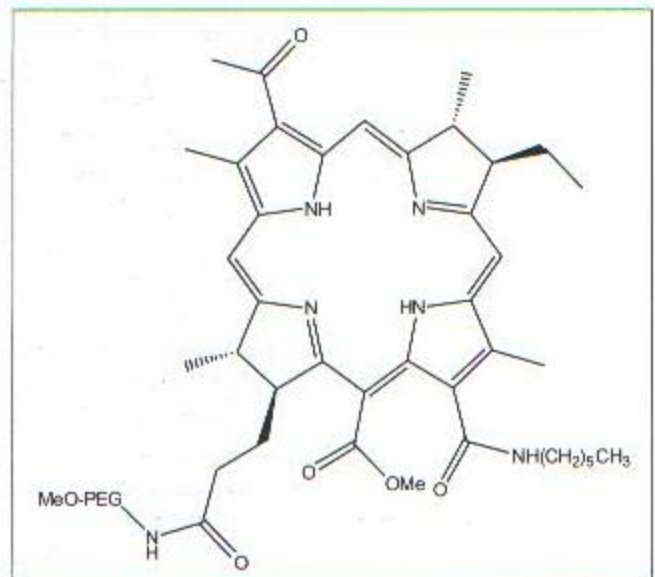


Рис. 3. Структура препарата НФС 11027

пластиковых одноразовых флаконах (Nunk, Дания) или в 96-луночных планшетах (Nunk, Дания).

В качестве красителей использовали кристаллический фиолетовый (КФ, Merck, Германия), 3-(4,5-диметилтиазолил-2)-2,5-дифенилтетразолий бромид (МТТ, Serva, Германия).

В качестве фотосенсибилизатора при разработке методики проведения экспериментальных исследований новых соединений был применен препарат НФС 11027, синтезированный в ИОХ РАН. Этот водорастворимый препарат является производным бактериохлорина е6 с пиком поглощения на длине волны 750 нм, высоким коэффициентом экстинкции и квантовым выходом синглетного кислорода.

Световое воздействие проводили с помощью лазерной терапевтической установки Ceralas PDT (производство BioLitec, Германия) с длиной волны излучения 750 нм и выходной мощностью 1 Вт. Световую энергию доставляли к препарату с помощью кварцевого моноволоконного световода диаметром 600 мкм со шлифованным торцом. Облучение 96-луночных планшетов осуществляли поэтапно полями 4 × 4 лунки с применением масок из светонепроницаемого материала (алюминиевой фольги).

Калибровка методик. При проведении экспериментов по установлению зависимости между количеством клеток в лунке и интенсивностью окраски КФ и МТТ клетки высевали в 96-луночные планшеты и культивировали в течение 48 ч при 37 °С в условиях насыщающей влажности в атмосфере с 5% CO₂. В случае применения КФ клетки предварительно фиксировали 10% формалином, а в случае МТТ краситель добавляли в культуральной среде к живым клеткам. Измерение оптической плотности материала лунок проводили на планшетном фотометре «ЭФОС 9305» («ЭФОС», РФ) при 594 нм. Результаты определения оптической плотности и количества посеянных в лунку клеток обрабатывали на компьютере с помощью программы «SigmaPlot».

Окрашивание МТТ. Клетки инкубировали в присутствии МТТ (0,25 мг/мл) в течение 1 ч. МТТ восстанавливался в митохондриях живых клеток под действием сукцинатдегидрогеназы до водонерастворимого темноокрашенного формазана. Формазан элюировали с помощью DMSO, и проводили измерение оптической плотности элюата на планшетном фотометре.

Окрашивание КФ. Планшеты с культивированными клетками промывали бессывороточной средой, фиксировали 10% формалином в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем дважды промывали водой, добавляли по 50 мкл 0,1% КФ в каждую лунку, инкубировали в течение 15 мин и повторно промывали водой. Краситель элюировали из клеток, добавляя по 100 мкл этанола на лунку. Оптическую плотность элюатов оценивали на планшетном фотометре.

При изучении влияния ФДТ клетки высевали в 96-луночные планшеты и слайд-флаконы. Через

24 ч вносили фотосенсибилизатор в концентрациях от 0,2 до 50 мкг/мл, инкубировали 30 мин при 37 °С и облучали лазером в дозе 10 Дж/см². После светового воздействия клетки культивировали еще 24 ч, после чего окрашивали МТТ и измеряли оптическую плотность. Для оценки морфологического состояния растущих клеток все пробы оценивали под инвертированным микроскопом (Opton, Германия).

Темновую токсичность фотосенсибилизатора оценивали через 48 ч после внесения его в концентрации от 2 до 250 мкг/мл в планшет с клетками без последующего облучения. Оценка производилась путем измерения оптической плотности после окраски КФ.

Ранее в исследованиях, проведенных с препаратами ряда хлорина [4], нами было установлено наличие прямой корреляции между концентрацией красителя и количеством клеток. Данный подход позволяет оценивать число клеток в исследуемом образце по показателю оптической плотности солиобилизованного из них красителя. Использование для измерения оптической плотности стандартного микропланшетного фотометра дает возможность одновременного определения количества клеток в 96 образцах, что позволяет значительно упростить и интенсифицировать скрининговые исследования по сравнению с традиционными изотопными методами.

Результаты

К настоящему времени проведена предварительная серия экспериментов по определению темновой токсичности и фотодинамической активности (световой токсичности) фотосенсибилизатора НФС 11027.

При исследовании темновой токсичности препарата НФС 11027 отмечено подавление роста клеток HeLa при концентрациях фотосенсибилизатора от 50 до 250 мкг/л. Результат представлен в графической форме (рис. 4). Концентрации фотосенсибилизатора ниже 50 мкг/л не вызывают подавления роста клеток. В диапазоне концентраций 50–250 мкг/л цитотоксический эффект препарата НФС 11027 дозозависим, что выражается линейностью соответствующего участка кривой.

При сравнении с исследованными нами ранее по той же методике фотосенсибилизаторами ряда хлорина [4] препарат НФС 11027 обладает сопоставимой и даже менее выраженной темновой токсичностью.

Результат исследования фототоксичности препарата НФС 11027 представлен на рис. 5. Как видно из представленного графика, облучение клеток, инкубированных с препаратом в течение 30 мин, в дозе 10 Дж/см² сопровождается подавлением роста клеток даже при минимальных концентрациях фотосенсибилизатора. Гибель 50% клеток наблюдалась при концентрации фотосенсибилизатора 5 мкг/л.

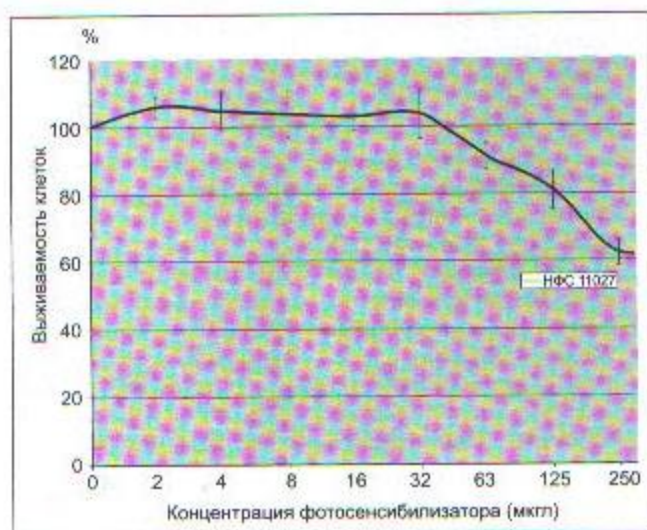


Рис. 4. Темновая токсичность фотосенсибилизатора НФС 11027

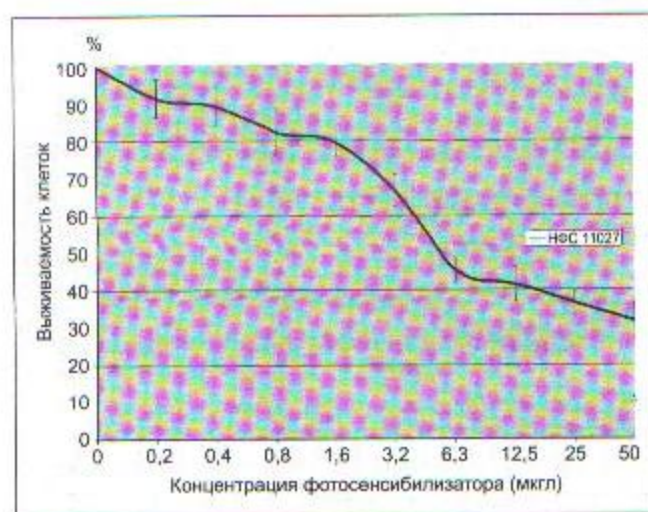


Рис. 5. Световая токсичность фотосенсибилизатора НФС 11027

Темновая токсичность препарата НФС 11027 на указанной концентрации не проявляется, а значимое подавление роста клеток без возбуждающего света отмечено лишь при концентрации около 100 мкг/л. Это, несомненно, указывает на наличие именно фототоксического воздействия на клетки-мишени. Дозозависимость фототоксического эффекта подтверждается линейным характером кривой подавления роста клеток. Таким образом, можно сделать вывод о наличии у полученного соединения высокой фотодинамической активности. Полученные результаты дают основания для продолжения исследований.

Фототоксичность препарата НФС 11027 при исследовании по предлагаемой методике сопоставима с препаратами ряда хлорина, хотя и несколько ниже, чем у них. При подобном сравнении следует учесть, что фототоксическая реакция здесь происходит под влиянием света с большей длиной волны и, соответственно, с участием квантов света со значительно меньшей энергией, что может выражаться в меньшей эффективности фотодинамической реакции. Тем не

менее, наличие фотосенсибилизирующего действия у исследованного препарата несомненно.

Заключение

Фотосенсибилизатор НФС 11027 обладает полосой поглощения 750 нм, характеризуется наличием низкой темновой токсичности и адекватной фотодинамической активности при исследовании в эксперименте *in vitro*.

Темновая и фототоксичность препарата НФС 11027, определяемые по предлагаемой методике, сопоставимы, хотя и несколько отличаются от результатов, полученных с препаратами ряда хлорина. Дозозависимость исследуемых эффектов подтверждается линейным характером соответствующих участков кривых подавления роста клеток.

Сопоставимость результатов исследования препаратов, возбуждаемых светом с различной длиной волны, и наличие у полученных графиков характерных участков линейности, свидетельствующих о дозозависимости изучаемых эффектов, являются подтверждением адекватности выбора методики исследования. Данная модель будет использована нами при дальнейших исследованиях новых фотосенсибилизаторов с длинноволновой полосой поглощения.

Работа выполнена в рамках исследований по проекту 07-02-00879, финансируемому РФФИ в 2008 г.

Литература

1. Меерович И.Г., Грин М.А., Меерович Г.А. и соавт. Новые фотосенсибилизаторы на основе производных бактериохлорина Р: предварительные результаты изучения *in vivo* // Росс. биотерапевт. журнал. № 1. Т. 5. 2006. С. 73–76.
2. Скобелкин О.К., Литвин Г.Д., Странадко Е.Ф. Первый опыт клинического применения фотодинамической терапии рака в России // Мат. Росс. науч. конф. «Лазерные технологии». 14–16 апреля. г. Шагура, 1993. С. 2–3.
3. Скобелкин О.К., Странадко Е.Ф., Миронов А.Ф. и соавт. Перспектива клинического применения фотодинамической терапии злокачественных новообразований // Перспективные направления лазерной медицины: Мат. Межд. конф. Москва–Одесса, 1992. С. 3–7.
4. Странадко Е.Ф., Рябов М.В., Терехов С.М. и соавт. Методические особенности проведения экспериментальных исследований фотосенсибилизаторов в культуре клеток // Лазерная медицина. 2002. Т. 6. Вып. 1. С. 38–43.
5. Странадко Е.Ф., Скобелкин О.К., Маржачев Н.А. и соавт. Фотодинамическая терапия рака (пятилетний рубеж) // Лазерная медицина. 1997. № 1. С. 13–17.
6. Странадко Е.Ф., Скобелкин О.К., Ворожцов Г.Н. и соавт. Пятилетний опыт клинического применения фотодинамической терапии // Российский онкологический журнал. 1998. № 4. С. 13–18.
7. Boehncke W.H., Rujck A., Naumann J. et al. Comparison of sensitivity towards photodynamic therapy of cutaneous resident and infiltrating cell types *in vitro* // Las. Surg. Med. 1996. 19. P. 451–457.
8. Demberehnyamba D., Ariunaa M., Shim Y.K. Newly Synthesized Water Soluble Cholinium-Purpurin Photosensitizers and Their Stabilized Gold Nanoparticles as Promising Anticancer Agents Int. J. Mol. Sci. 2008. 9. P. 864–871.
9. Van Duijnhoven F.H., Rovers J.P., Engelmann K. et al. Photodynamic Therapy with 5, 10, 15, 20-Tetrakis (m-Hydroxyphenyl) Bacteriochlorin for Colorectal Liver Metastases Is Safe and Feasi-

- ble: Results From a Phase I Study *Annals of Surgical Oncology*. 2005. 12. P. 808–816.
10. *Glassberg E., Lewandowski L., Lask G. et al.* Laser-induced photodynamic therapy with aluminum phthalocyanine tetrasulfonate as the photosensitizer: differential phototoxicity in normal and malignant human cells *in vitro* // *J Invest Dermatol*. 1990. 94. P. 604–610.
 11. *Henderson B.W., Dougherty T.J.* Photodynamic Therapy: Basic Principles and Clinical Applications // CRC Press. 1992. 350 p.
 12. *Huang Z., Haider M.A., Kraft S. et al.* Magnetic resonance imaging correlated with the histopathological effect of Pd-bacteriopheophorbide (Tookad) photodynamic therapy on the normal canine prostate gland // *Las. Surg. Med.* 2006. 38 (7). P. 672–681.
 13. *Kamuhabwa A.R., Agostinis P., D'Hallewin M.A. et al.* Photodynamic activity of hypericin in human urinary bladder carcinoma cells // *Anticancer Res.* 2000. 20. P. 2579–2584.
 14. *Meerovich I.G., Kubasova I.Y., Oborotova N.A. et al.* Fluorescent and photodynamic properties of near-infrared photosensitizer bacteriochlorophyllide-serine *Proc. // SPIE*. 2005. Vol. 5973. 59730. G1–G11.
 15. *Patrice T.* Photodynamic therapy // Royal Society of Chemistry. 2004. 300 p.
 16. *Rovers J.P., de Jode M.L., Grahn M.F.* Significantly increased lesion size by using the near-infrared photosensitizer 5, 10, 15, 20-tetrakis (m-hydroxyphenyl) bacteriochlorin in interstitial photodynamic therapy of normal rat liver tissue // *Las. Surg. Med.* 2000. 27 (3). P. 235–240.
 17. *Tsai J.C., Hsiao Y.Y., Teng L.J. et al.* Comparative study on the ALA photodynamic effects of human glioma and meningioma cells // *Las. Surg. Med.* 1999. 24. P. 296–305.
 18. *Verigos K., Stripp D.C., Mick R. et al.* Updated results of a phase I trial of motexafin lutetium-mediated interstitial photodynamic therapy in patients with locally recurrent prostate cancer // *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 2006. 25. P. 373–388.

Поступила в редакцию 25.12.08 г.

Для контактов:

E-mail: ziganova@yandex.ru