

УДК 615.831.035

Странадко Е.Ф., Армичев А.В., Гейниц А.В.

**Источники света для фотодинамической терапии**

Stranadko E.Ph., Armichev A.V., Geynits A.V.

**Light sources for photodynamic therapy**

ФГУ «ГНЦ лазерной медицины ФМБА России», г. Москва

Обзор содержит данные по основным световым источникам, используемым в практике фотодинамической терапии (ФДТ). Это лазерные аппараты средней мощности, преимущественно красного диапазона, согласованные по спектру с применяемыми фотосенсибилизаторами и снабженные световодным выводом. Используются лазеры на красителях с накачкой аргоновым лазером и др., твердотельные неодимовые с удвоением частоты лазеры на парах металлов и красителях, а также полупроводниковые лазеры. Отмечено, что последние наиболее перспективны. Приведены некоторые параметры лазерного инструментария. Обсуждаются возможности использования некогерентных источников света различного типа: галогенных, металлогалогидных, газоразрядных, ртутных ламп, а также светодиодов. Сформулированы основные параметры ФДТ и требования к световым источникам. Обсуждаются перспективы создания новой световой техники для онкологических задач ФДТ. *Ключевые слова:* фотодинамическая терапия, лазерные и некогерентные источники света.

This review analyzes information on basic light sources which are used in photodynamic therapy (PDT). They are laser devices of average power predominantly of the red spectrum which are correlated by spectrum with applied photosensitizers and have a lightguide output. Dye lasers with argon laser pumping, solid-state Nd lasers with doubled frequency, lasers on metal vapours and dyes as well semiconductor lasers are used for PDT. It has been found out that the latter lasers are the most perspective ones. In the article one can also find some characteristics of laser instrumentation. Possibilities of non-coherent light of various types are discussed: halogen, metallhaloid, gas-discharge, mercury lamps and light-emitting diodes. Basic PDT parameters and requirements for light sources have been defined. Perspectives for development of new light devices for PDT oncological application are discussed as well. *Key words:* photodynamic therapy, laser and noncoherent light sources

**Введение**

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – это относительно новый неинвазивный метод лечения с широким спектром показаний как в онкологии, так и в других отраслях медицины, редко сопровождающийся незначительными побочными явлениями.

Метод ФДТ основан на локальном фотовозбуждении введенных в организм светочувствительных соединений – фотосенсибилизаторов.

Поглощение энергии света препаратом приводит к фотохимической реакции с образованием цитотоксичных продуктов: активных форм кислорода, таких как синглетный кислород, а также свободные радикалы. Действие этих продуктов на опухолевые клетки ведет к их прямому повреждению через апоптоз или к некрозу благодаря сосудистому механизму действия. Тромбоз сосудов стромы новообразования под действием ФДТ приводит к нарушению кровоснабжения и геморрагическому некрозу опухоли с постепенной резорбцией в последующие две–три недели и замещением ее соединительной тканью. В последние годы все большую роль отводят иммунному механизму действия ФДТ, в частности фагоцитозу опухолевых клеток.

В онкологии при ФДТ рака применяют в основном внутривенное введение фотосенсибилизаторов, реже – прямое внутритуморозное введение, а также в виде наружной аппликации или приема препарата внутрь. Препарат, обладающий тропностью к опухолевым клеткам, концентрируется в опухоли и повышает ее чувствительность к свету в спектральных диапазонах, соответствующих полосам поглощения фотосенсибилизатора. Таким образом, селективность повреждения опухоли достигается за счет двухфакторного воздействия: преимущественного накопления фотосенсибилизатора в раковых клетках с последующим, достаточно прицельным, облучением новообразования.

Следует отметить, что ФДТ является локальным методом воздействия, рассчитанным на обработку объемов тканей в несколько кубических сантиметров, и имеет целый ряд преимуществ по сравнению с традиционными методами терапии рака. Прежде всего, это высокая эффективность, позволяющая добиться 5- и 10-летних благоприятных отдаленных результатов. Избирательное разрушение опухоли, обусловленное селективностью накопления фотосенсибилизатора и локальным подведением света,

при максимальном сохранении жизнеспособности окружающих опухоль нормальных тканей обеспечивает хороший косметический и функциональный результаты. Для ФДТ существует широкий спектр показаний (различные локализации, радикальные и паллиативные курсы с целью реканализации стенозированного опухоли органа, лечение рецидивов и внутрикожных метастазов, предоперационная ФДТ, применение ФДТ в комбинированном лечении). Имеется возможность применения ФДТ для лечения больных, у которых стандартные методы лечения оказались неэффективными или противопоказаны. ФДТ характеризуется ограниченным числом противопоказаний, относительной безвредностью (отсутствие риска хирургического вмешательства, отсутствие тяжелых системных побочных реакций и осложнений), простотой выполнения и органосохраняющим характером лечебной процедуры. Для большинства больных ФДТ представляет собой однократную процедуру, но при необходимости имеется возможность безопасного многократного повторения и сочетания диагностического (флюоресцентная диагностика) и лечебного аспектов. Методу ФДТ свойственна легкая переносимость для больных, возможность амбулаторного применения, высокая экономическая эффективность.

Необходимо отметить также, что в настоящее время ФДТ, наряду с обширной сферой использования в онкологии, успешно применяют при целом ряде неопухолевых заболеваний: при возрастной дегенерации желтого пятна, помутнении нерасаженной роговицы и некоторых других заболеваниях глаза, связанных с неоваскуляризацией радужной оболочки, при пищеводе Барретта, атеросклерозе аорты и крупных артерий, фиброзной гиперплазии эндотелия артериальных сосудов, ревматоидном артрите, дисплазии эпителия шейки матки (CIN) и вульвы (VIN), остроконечных кондиломах, эндометриозе, климактерических кровотечениях, псориазе, Т-клеточной лимфоме, актиническом кератозе, акне, опихомикозах, заболеваниях парадонта, длительно не заживающих гнойных ранах и трофических язвах сосудистой этиологии, туберкулезе легких, а также для эрадикации *Helicobacter Pylori* как этиологического фактора язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, «очистки» костного мозга при лейкозе, стерилизации банок крови и кровозаменителей и др. [1, 36–38, 40, 43, 47, 49, 61].

Для ФДТ можно применять многочисленные когерентные и некогерентные источники света. Выбор источника света определяется прежде всего длиной волны и пиком оптического поглощения конкретного фотосенсибилизатора. Длина волны  $\lambda$  является определяющим фактором тканевой проникаемости, т. к. от нее зависит возможность подведения света с адекватной для фотодинамического повреждения опухоли плотностью мощности на необходимую глубину в ткани. В клинической практике природа и локализация опухоли определяют выбор метода подведения света: наружного (поверхностного), внутрисполостного или внутритканевого. Метод подведения света в свою очередь определяет выбор источника света, когерентного или некогерентного. Для наружного облучения используют как когерентные, так и некогерентные источники света. Для внутрисполостного и внутритканевого — только когерентные (лазеры). Лазерный свет можно ввести в тонкое оптическое волокно и через биопсийный канал эндоскопа подвести к опухоли внутреннего паренхиматозного органа при эндоскопической ФДТ или через относительно тонкую иглу — внутрь опухоли при внутритканевой ФДТ.

В этом обзоре мы попытаемся сформулировать основные требования к методу, оценить современное состояние и возможные тенденции развития источников света для ФДТ, привести некоторые данные по известным преимущественно отечественным аппаратам. При этом мы ограничились источниками света, применяемыми для клинической ФДТ [11, 15, 18, 30, 35, 39, 41].

### 1. Требования и принципы выбора источников света для ФДТ

При формировании требований к источникам света для ФДТ исходят из необходимости оптимального оптического возбуждения молекул фотосенсибилизатора, накопившихся в тканях опухоли во всем обрабатываемом объеме, без дополнительного нагрева. При этом глубина некроза пропорциональна концентрации препарата, длине волны возбуждающего света и световой дозе [34, 51, 53, 60].

1.1. Выбор спектрально-энергетических параметров источника света — длины волны и выходной мощности — является ключевым моментом для ФДТ. Необходима относительно точная настройка длины волны излучения источника на положение одного из максимумов полос поглощения используемого фотосенсибилизатора. Среди источников света преимущественно пользуются лазеры.

1.2. Допустимая неточность настройки длины волны источника не должна превышать полуширины полосы поглощения фотосенсибилизатора.

Характерная величина полуширины полосы поглощения препарата составляет около 20 нм. Этот параметр важен в первую очередь при использовании длинноволновой полосы поглощения. Подобное допустимое отклонение позволяет сохранить определенную точность подведения света, не увеличивая энергетических характеристик процедуры ФДТ [5].

Следует отметить, что подобное условие стало в настоящий момент достаточно относительным, поскольку препараты имеют несколько полос поглощения и для методик ФДТ неонкологической направленности. Например, в дерматологии могут быть использованы источники с частичным совпадением спектров излучения и поглощения препарата [1, 2, 6].

1.3. Для ФДТ злокачественных новообразований применяют преимущественно свет красного диапазона, соответствующего окну прозрачности биоткани (600–1200 нм) и обеспечивающего достаточную глубину проникновения в ткань (от долей сантиметра до нескольких сантиметров). При этом обеспечивается достаточная объемная однородность облучения.

В настоящее время в мире разработано более 50 фотосенсибилизаторов. В основном это препараты на основе производных гематопорфирина (Фотофрин, Фотосан, Фотогем), на основе 5-аминолевулиновой кислоты (Левулан, Аласене), на основе хлорина (Фотодитазин, Моноаспартил, Фоскан, Радахлорин, Фотолон), на основе фталоцианина (Фотосенс, хлор-фталоцианин алюминия). Созданы также препараты на основе этиопурпурина, бензопорфирина, гиперидина и др.

В диапазоне 615–670 нм лежат полосы поглощения основных разрешенных для клинического применения препаратов на основе гематопорфирина, (615–630 нм), хлоринов е, (650–670 нм), фталоцианина (660–680 нм) [21, 24, 34, 44, 45, 51].

Разрабатываются препараты с поглощением в более длинноволновой области, например на основе бактериохлоринов (750–760 нм) [15, 25, 46].

1.4. Режим работы источника света для ФДТ преимущественно непрерывный [34, 37]. Это связано с тем, что он обеспечивает наиболее управляемую доставку к молекулам фотосенсибилизатора для фотохимической реакции без каких-либо дополнительных нелинейных или термических изменений ткани. Вместе с тем для ФДТ активно используют и импульсные лазеры: твердотельные и на парах металлов с высокой частотой следования импульсов [4–6, 29–31]. Импульсный характер излучения последних при высокой частоте следования импульсов 1–15 кГц в рассеивающе-поглощающей ткани оказывает квазинепрерывное воздействие.

1.5. Плотность мощности ( $\text{Вт}/\text{см}^2$ ) — это ключевая величина для ФДТ. Она определяет световой режим воздействия. Для метода важно, чтобы облучение не вызывало дополнительного нагрева. Установлено, что в диапазоне 600–700 нм величина плотности мощности не должна превышать:  $\rho \leq 0,5\text{--}1 \text{ Вт}/\text{см}^2$ . При этом нагрев тканей не превышает  $0,2\text{--}1^\circ\text{C}$  [23]. Существует пороговая плотность мощности  $0,4 \text{ Вт}/\text{см}^2$ , при которой ощущается жжение. При плотности мощности более  $0,4 \text{ Вт}/\text{см}^2$  необходимо обезболивание. Следует отметить, что нижний порог плотности мощности однозначно до сих пор не определен, а это может быть принципиальным при оценке возможностей некогерентных источников с ограниченной яркостью.

В основном рабочий диапазон величин плотности мощности для ФДТ в онкологии составляет  $0,1\text{--}0,3 \text{ Вт}/\text{см}^2$  [34, 35, 39, 41, 44, 45].

1.6. Плотность энергии (световая доза,  $\text{Дж}/\text{см}^2$ ) зависит от биологических особенностей опухоли и устанавливается исходя из совокупного опыта применения ФДТ при опухолях различной гистологической структуры.

Диапазон опробованных для целей ФДТ в онкологии значений плотности энергии составляет  $20\text{--}1000 \text{ Дж}/\text{см}^2$  и более при некоторых разновидностях опухолей. Средняя плотность энергии  $200\text{--}300 \text{ Дж}/\text{см}^2$  [34, 39, 44, 45, 51].

1.7. Соотношения энергетических параметров ФДТ. Энергетическая доза света  $E$ , подводимая к опухоли, определяется плотностью мощности  $P_s$  за время процедуры  $t$ .

В упрощенном виде доза определяется соотношением

$$E = P_s \times t,$$

где  $E$  — плотность энергии света,  $\text{Дж}/\text{см}^2$ ;  $P_s$  — плотность мощности,  $\text{Вт}/\text{см}^2$ ;  $t$  — время, с.

Исходя из выходной мощности источника света и размеров площади поверхности опухоли  $S$  определяется плотность мощности  $P_s$ .

Время световой экспозиции в секундах определяется формулой

$$t = E/P_s,$$

где  $E$  — эмпирически подбираемая плотность световой энергии,  $\text{Дж}/\text{см}^2$ ;  $P_s$  — плотность мощности,  $\text{Вт}/\text{см}^2$ .

## 2. Источники света

Оборудование для проведения ФДТ включает: источник света, средства доставки (подведения) света, устройства для дозиметрии и мониторинга в процессе ФДТ. Наиболее распространенными источниками света для проведения ФДТ являются лазеры. Лазерную технику начали широко использовать в биофизических экспериментах непосредственно с момента создания опытных образцов лазеров. Первые попытки использования лазеров в медицине относятся к концу 60-х годов [13].

Для ФДТ важны следующие характеристики лазерного излучения: монохроматичность, высокая спектральная яркость при достаточной средней мощности, возможность работать на разных длинах волн (за счет перестройки или смены типа лазера),

направленность, малая расходимость, обеспечивающая возможность фокусировки, например, для введения в тонкий световод при эндоскопической ФДТ и интритканевого подведения света. Когерентность для ФДТ принципиальной роли не играет.

### 2.1. Лазерный инструментарий

Важнейшим инструментом лазерной медицины является световод. В практической медицине востребован волоконный инструмент на базе световодов сечением 200–800 мкм. Медицинские волоконные световоды детально описаны в монографии В.В. Тучина [48]. В данном обзоре мы касаемся лишь некоторых характеристик световодов для ФДТ.

Направленность и фокусируемость лазерного излучения обеспечивают возможность его введения в моноволоконные кварцевые световоды со светонесущим диаметром от 5 мкм и выше.

Угол выходного излучения с плоского торца световода составляет 10–15° с неравномерным по пятну и углу Гауссовым распределением. Для гомогенного распределения световой энергии в пятне используют микролинзы.

При проведении ФДТ применяют лазерное излучение с равномерным гомогенным распределением в световом пятне. Для наружного поверхностного облучения применяют световоды с микролинзой на конце, обеспечивающей гомогенное распределение света в пятне. Для интритканевого облучения и интритканевого подведения света используют световоды с диффузорами (рассеивателями) на конце различных типов и длины: сферическими или цилиндрическими длиной от 5 до 60 мм. Для некоторых вариантов интритканевого облучения используют устройства с отражателями света под углом 45–60° (side fiber).

Световод можно вводить через биопсийный канал эндоскопа, что позволяет подвести излучение к опухолям внутренних паренхиматозных органов или непосредственно через полую иглу в опухоль при интритканевом подведении света.

В настоящее время узлы ввода излучения (разъемы) в световоды у большинства медицинских лазерных устройств унифицированы. Это преимущественно разъемы международного стандарта типа SMA-905 [9].

Основными отечественными разработчиками световолоконного инструмента для ФДТ являются ООО «Полироник», ООО «Медоптотех» Москва, ООО «НПО ВОЛО» [65, 66].

### 2.2. Лазеры на растворах красителей

Лазеры на растворах красителей (ЛРК) обладают уникальной возможностью широкодиапазонной перестройки длины волны суперлюминисценции, что принципиально важно для универсальных задач ФДТ. Для оптической накачки ЛРК используют как лампы, так и лазеры.

Для ФДТ в онкологии используют красный диапазон 600–700 нм, при этом источники накачки для растворов красителей должны излучать в сине-зеленом диапазоне.

Лазерная накачка обеспечивает возможность создания надежных и негромоздких ЛРК с разнообразными оптическими схемами. Для теплоотвода раствор обычно прокачивают через зону накачки.

Известны конструкции с твердотельными вращаемыми матрицами из полиметилакрилата с внедренными молекулами красителя. К сожалению, они не нашли широкого применения для ФДТ из-за сравнительно малого уровня средней мощности [17]. Вместе с тем нами были разработаны ЛРК с вращаемыми жидкостными герметичными кюветами, успешно использованные в аппаратах для ФДТ типа «Яхрома-2» [5, 6].

### 2.3. Аппараты на основе лазеров на красителях

За рубежом наиболее широкое распространение в 80–90 годах прошлого столетия получили ЛРК с накачкой ионным аргоновым лазером (ИАЛ). Подобные аппараты созданы и в России, в Сибирском отделении РАН (производитель – лазерный центр Новосибирского государственного университета). Аргоновый лазер генерирует свет в ультрафиолетовом и сине-зеленом диапазонах (две главных линии 488 и 514 нм). При характерной средней мощности накачки 20 Вт обеспечивается выходная мощность

4–5 Вт перестраиваемого в диапазоне 600–650 нм излучения. В ГНЦ лазерной медицины в период с 1990 по 1995 гг. активно использовали установку Innova-200 американской фирмы Coherent, которая представляет собой лазер на красителе (keton red) с накачкой аргоновым лазером.

Согласно международному анкетированию, в 1998 году из 37 центров ФДТ в 34 применяли лазеры на красителях с накачкой аргоновым лазером (ЛРК-ИАЛ) [35, 59].

Однако аппараты типа ЛРК-ИАЛ, использовавшиеся в 90-х годах, были громоздки, сложны в управлении, имели очень низкий КПД, высокую стоимость, малый срок службы, требовали водяного охлаждения. Кроме того, они требовали высокопрофессионального технического обслуживания, связанного с постоянной юстировкой луча аргонового лазера накачки в блоке красителя и с периодической сменой красителя из-за его оптической деградации. Аргоновые лазеры фирмы Coherent, Hamamatsu, Thorlabs и Innolas продолжают производить, но в настоящее время в медицине их не используют [67].

В России альтернативой аргоновому лазеру стал разработанный в 80-х годах лазер на парах меди (ЛПМ) [5]. Лазер излучает на линиях 510 и 578 нм, эффективен для преобразования в красный диапазон с помощью ряда красителей на основе родаминов, оксазинов, феналеминов. В отличие от аргонового лазера, ЛПМ являются импульсными. Длительность импульса составляет 20–30 нс и частота следования импульсов 8–20. ЛПМ обладает высоким КПД и, к сожалению, рядом недостатков: значительным временем разогрева до рабочего режима генерации света, необходимостью водяного охлаждения, громоздкостью и сложностью излучателя и источника питания.

На основе ЛПМ и ЛРК в ФГУП «Исток» (г. Фрязино) в начале 90-х годов была разработана медицинская фототерапевтическая установка «Яхрома-2». Установка была разрешена Минздравом для клинического применения в России [6], использовалась в 6 ведущих учреждениях страны, включая ГНЦ лазерной медицины, РОНЦ, Онкологический институт им. П.А. Герцена. Установка была также поставлена в 1993 г. в клиническую больницу г. Гратца (Австрия), где ее активно использовали в течение 2 лет. К сожалению, выпуск установок в 1998 г. был прекращен из-за чрезвычайной громоздкости, не вполне адекватных клинической практике габаритов, массы и энергопотребления.

Следует отметить, что разработка и производство ЛПМ в настоящее время успешно развиваются. С привлечением новых принципов и технологий резко увеличены надежность, долговечность, снижены энергопотребление, объемно-весовые параметры. Разработаны аппараты для ФДТ на основе ЛПМ и ЛРК «Кулон-мед» (ООО ВЭИ, ФГУ «Исток»), «ЛИТТ-PDT» (Томский ГУ, ООО «ЛИТТ») [29–31].

### 2.4. Лазер на парах золота

Лазер на парах золота (ЛПЗ) генерирует импульсное излучение с временными параметрами, аналогичными ЛПМ, но с длиной волны 628 нм и выходной мощностью до 5 Вт. На базе лазера создано несколько аппаратов для ФДТ, например «Ауран» (ФИАН), предназначенный для работы с фотосенсибилизаторами на основе гематопорфирина и 5-аминолевулиновой кислоты.

### 2.5. Твердотельные лазеры

Для ФДТ используют трехзвенную структуру: излучение импульсного АИГ-неодимового лазера ( $\lambda = 1064$  нм) удваивают по частоте ( $\lambda = 532$  нм), а затем с помощью лазера на красителе преобразуют в перестраиваемый красный диапазон с возможностью точной настройки на требуемую длину волны. Подобное устройство является универсальным.

В НИИ «Полюс» разработаны двухзвенные устройства АЛ ФДТ-067/500 «Альфа-фотосенс» на основе импульсного АИГ-неодимового лазера с длиной волны 1340 нм и удвоением по частоте до  $\lambda = 670$  нм, предназначенные для работы с фотосенсибилизатором второго поколения – сульфированным фталоцианином алюминия Фотосенсом. Режим работы аппарата импульсный, с частотой повторения импульсов длительностью 70 нс от 5 до 20 кГц. Выходная мощность 1,5–2 Вт. Установка

требует водяного охлаждения, ее энергопотребление 6 кВт. Недостатком аппарата является также малый ресурс ламп накачки твердотельного лазера. Устройство может быть снабжено как обычным, так и малогабаритным блоком питания массой 250 или 20 кг. Аппарат был успешно нами применен для ФДТ при лечении опухолей как наружных (рак кожи, слизистой полости рта, языка, нижней губы и др.), так и внутренних локализаций [10, 35, 41].

В ГУ ЛЭМТ (г. Минск) на базе лазера на ортоалюминате иттрия с неодимом и с удвоением частоты разработана другая система для ФДТ ( $\lambda = 660$  нм). Режим работы импульсный с частотой повторения импульсов 5–10 кГц. Выходная мощность 5 Вт.

## 2.6. Полупроводниковые лазеры с накачкой электронным пучком (квантоскопы)

Эти устройства представляют собой конструкции типа кинескопа, в которых сканирующий электронный луч поточечно возбуждает экран, выполненный из полупроводника с шириной запрещенной зоны, задающей длину волны генерации.

При возбуждении каждая точка экрана служит элементарным лазером, который перемещается по экрану в режиме растровой развертки. Поэтому суммарное излучение сканируемого набора лазерных зон обладает большой яркостью, но не поддается фокусировке, свойственной лазерам. Аппарат был создан в НИИ «Платан» [26]. Его недостатки: необходимость высокого напряжения, невысокая надежность, большой вес, малый срок службы. В настоящее время разработан усовершенствованный комплекс для диагностики и лечения злокачественных новообразований на квантоскопах [63].

## 2.7. Диодные (полупроводниковые) лазеры (ППЛ)

Диодные лазеры являются бесспорным лидером современной лазерной техники.

Они обладают высочайшим уровнем надежности и долговечности. Достигнуты очень высокие уровни средней мощности (до сотен киловатт), правда, в гибридных схемах в сочетании с волоконными лазерами. Мировым лидером в этой области является фирма IPG. Спектральный диапазон ППЛ на настоящий момент от синего до ИК (400–1270 нм). Следует отметить, что медицинские применения ППЛ занимают четвертое место после применения в сфере телекоммуникаций, оптической памяти, накачки твердотельных лазеров. Объем продаж ППЛ на 2006 г. составил 60 млн € [33].

В спектральном диапазоне источников света для ФДТ 600–760 нм средняя мощность составляет 1,5–3 Вт, ширина линии генерации 5–10 нм, режим работы преимущественно непрерывный. Разработаны ППЛ с хорошим совпадением линий генерации практически для большинства созданных фотосенсибилизаторов. Необходимо отметить, что объем активной среды ППЛ чрезвычайно мал порядка ( $10^{-4}$ – $10^{-5}$  см<sup>3</sup>), поэтому получение высоких уровней мощности у ППЛ возможно только за счет суммирования излучений нескольких лазерных диодов. Вместе с тем найдены

способы, обеспечивающие введение суммарного излучения в световоды сечением до 100 мкм.

Аппараты на основе ППЛ компактны, просты в употреблении, надежны и долговечны, не требуют специального технического обслуживания. Они пригодны для всех вариантов подведения света для ФДТ (поверхностного, внутриполостного, внутриканального и через эндоскоп) с использованием световодов со светонесущим сечением 200–600 мкм. Их применение делает методы ФДТ доступными не только для крупных специализированных центров, но и для рядовых лечебных учреждений.

В нашей стране и за рубежом разработано большое число аппаратов для ФДТ на основе ППЛ. Следует отметить, что и в отечественных, и в зарубежных аппаратах используются практически идентичная комплектующая база и близкие системотехнические решения. За рубежом подобную аппаратуру выпускают фирмы Coherent, Ceralas, Diomed, Medical systems. В России выпускается достаточно большое количество аппаратов, не уступающих зарубежным аналогам: «Лахта-Милон» (ООО «Квалитэк», ООО «Милон-Лазер», Москва, СПб.), «ЛФТ-ЛЭСА-01» (ООО «Биоспек», Москва), «Кристалл» (ООО «Полиропик», Москва), «Лазон-ФТ» (ФНПЦ «Прибор», Москва); «Аткус-2», «Аткус-10» (ООО «Полупроводниковые приборы», СПб.), «Ламеда» (ООО «ЭММИ», СПб.) [11, 12, 14, 15, 22, 32, 35, 50, 53, 63, 65].

Разработаны также двухканальные двухволновые аппараты, в которых могут быть заложены любые пары длин волн. В частности, для обеспечения сочетания ФДТ и лазерной гипертермии, проявляющих синергичность, созданы двухволновые варианты аппаратов «Милон-Лахта», Лазон-ФТ», «ЛГФ» (НИИ «Полюс») [26, 63].

## 3. Нелазерные источники света

В настоящее время для ФДТ все шире привлекаются некогерентные источники различных типов. Новый виток их использования для ФДТ связан с естественным техническим прогрессом развития, и в первую очередь с достижениями в области создания мощных полупроводниковых светодиодов [20]. С другой стороны, развиваются методики, не требующие направленной канализации когерентного излучения, например дерматологические. Аппаратура на базе некогерентных источников, как правило, проще по устройству и дешевле лазерной.

Для ФДТ с местным применением фотосенсибилизаторов пригодны несколько разновидностей нелазерных источников света, вполне заменяющих лазеры (табл.).

### 3.1. Галогеновые лампы

Это лампы накаливания с дополнительным введением в вакуумную колбу галогенов, позволяющим увеличить температуру нити накала до 3000 °С и, соответственно, светоотдачу и яркость. Для ламп этого типа характерно широкополосное излучение лампы в диапазоне от ультрафиолетового до инфракрасного, и их широко используют в осветительной технике.

Таблица 1

Основные характеристики источников света для ФДТ

Типы источников света	Диапазон длин волн, нм	Ширина полосы излучения, нм	Выходная мощность, Вт	Способ и устройство для подведения света
Лазеры на растворах красителей с ламповой накачкой и накачкой лазерами (твердотельным, аргоновым, на парах меди)	500–700	1–10	5	Кварцевое волокно
Лазеры на парах золота	628	5	5	Кварцевое волокно
Твердотельные лазеры с удвоением частоты	535; 670	1–5	2–5	Кварцевое волокно
Полупроводниковые лазеры	400–1300	5–20	1–3	Кварцевое волокно
Лампы на галоидных соединениях металлов	250–1000	100–130	0,1–5	Механический манипулятор
Газоразрядные лампы высокого давления (ксеноновая лампа, вольфрамовая и др.)	300–1500	30–130	0,1–5	Прямое излучение, оптико-волоконный жгут
Люминесцентные лампы	255–1200	30; 200–400	0,05	Манипулятор прямым излучением
Устройства на светодиодах (LED)	260–1300	15–20; 200–300	0,1–1	Прямое излучение

Для ФДТ излучение фильтруют под спектральный диапазон, соответствующий используемому фотосенсибилизатору. Для применяемых в медицинской практике фильтров спектральная ширина излучения составляет 40–100 нм, при этом суммарная мощность источника уменьшается в 20–50 раз. Для ФДТ принципиально блокирование инфракрасного излучения, приводящего к нежелательной дополнительной гипертермической реакции. В 90-х годах в ГНЦ лазерной медицины эффективно использовали проекторы на основе подобных ламп с фильтрацией до полосы шириной 100 нм в районе линии 630 нм с плотностью мощности до 100 мВт/см<sup>2</sup>. Были проведены успешные сеансы ФДТ с использованием 5-аминолевулиновой кислоты (АЛК) при лечении поверхностных форм базально-клеточного рака, очагов болезни Боуэна и актинического кератоза размером до 4–5 см.

В НИИ «Полюс» на базе галогеновой лампы с иодным циклом разработан аппарат АГО-1-150, снабженный многожильным выходным световодом сечением 10 мм. При этом интегральная плотность мощности в диапазоне 400–1300 нм на выходе составляет 250 мВт/см<sup>2</sup>, при фильтрации в диапазоне 760 ± 20 нм – 35 мВт/см<sup>2</sup> и при фильтрации в диапазон 660 ± 20 нм – 18 мВт/см<sup>2</sup> [10].

### 3.2. Газоразрядные лампы

#### 3.2.1. Газоразрядные дуговые (ксеноновые) лампы

В лампах этого типа электрическую дугу зажигают в межэлектродном (обычно малом) пространстве, наполненном ксеноном при высоком давлении. Подобные лампы являются источниками широкополосного излучения в диапазоне, близком по спектру к излучению абсолютно черного тела с яркостной температурой 10<sup>4</sup>–10<sup>5</sup> К при высокой светоотдаче [32]. Фильтрация излучения производится по той же технологии, изложенной в предыдущем разделе. Излучаемый световой поток можно собрать в световодный жгут сечением 10–20 мм. Эти лампы также используют для ФДТ с поверхностным облучением. Они портативны и просты в употреблении.

В России кинопроектор на базе ксеноновой лампы со светофильтрами впервые применен в ГНЦ лазерной медицины в 1992 году [19, 27, 28].

#### 3.2.2. Высокоинтенсивные ртутные лампы среднего давления

Они обладают высокой светоотдачей до 40 лм/Вт и достаточно высокой яркостью. В стране выпускаются подобные лампы серии ДРТ. Спектр излучения, характерный для атомов ртути, линейчатый. В последнее время их начали применять для ФДТ в дерматологии [1].

#### 3.2.3. Металлогалогидные лампы

Они обладают исключительно широкими возможностями варьирования спектром излучения – от линейчатых до сплошного – при высоких значениях КПД и высокой светоотдаче до 40 лм/Вт [28]. В этих лампах смесь паров ртути и соли, выбранного металла галогенидводородной кислоты возбуждается дуговым электрическим разрядом. Для ФДТ поток излучения со сплошным спектром фильтруют в диапазон 590–720 нм, при этом возможно получение плотности мощности до 50 мВт/см<sup>2</sup>. Эти лампы при прямом излучении дают световое пятно больших размеров и позволяют покрыть большую площадь (до 15 см в диаметре), что делает их пригодными для лечения крупномасштабных поверхностных очагов рака кожи, актинического кератоза и др. С их помощью можно лечить и небольшие очаги, используя светонепроницаемые маски для защиты окружающих тканей. Однако аппараты с использованием подобных ламп имеют довольно большие размеры, энергопотребление и вызывают значительный дискомфорт у пациентов при облучении больших очагов.

В России такие устройства на лампах с галогидными соединениями металлов выпускались фирмой «Биосфера». Эти устройства укомплектованы оптоволоконным жгутом для возбуждения света к патологическому очагу.

#### 3.2.4. Флюоресцентные лампы

Флюоресцентные лампы имеют весьма разнообразные спектральные характеристики в диапазоне 300–700 нм, задаваемые используемым типом люминофора, при этом характерная ширина полосы излучения может варьировать в диапазоне от 30 до 300 нм. Например, фирма «Philips» выпускает параметрический ряд ламп для медицины. До последнего времени эти лампы имели ограниченное применение для ФДТ в основном в силу небольшой светоотдачи, малой плотности мощности (0,1–0,5 мВт/см<sup>2</sup>), невозможности управления пространственной структурой излучения [32]. Вместе с тем они являются наиболее простыми и эффективными источниками света с длиной волны 400–420 нм, совпадающей с полосой Core, используемой для возбуждения фотосенсибилизаторов на основе тетрапиролов. Глубина проникновения света этого диапазона составляет 0,3–0,4 мм. Поэтому в онкологии их применение ограничивается поверхностными формами рака (*cr in situ*) и актиническим кератозом.

Флюоресцентные лампы весьма перспективны для лечения дерматологических заболеваний, в частности для тотального облучения организма. С этой целью могут быть использованы лампы для загара, излучающие в диапазоне 300–400 нм (например, фирмы «Philips»).

Несмотря на то что и лазеры, и лампы довольно широко используются в клинической практике, в литературе очень мало публикаций об изучении сравнительной эффективности применения лазеров и нелазерных источников света для ФДТ. Это связано с определенным различием задач, решаемых с использованием этих источников, а иногда и с отсутствием единых метрологических подходов.

### 3.3. Светодиоды

Светодиоды используются во всем спектре видимого света – от ультрафиолетового до ближнего инфракрасного. Ширина полосы их излучения составляет 5–10 нм. Они обеспечивают плотность мощности 75 мВт/см<sup>2</sup> при площади 25 × 20 см и до 150 мВт/см<sup>2</sup> при площади 4 × 4 см. Производство светодиодов бурно развивается в направлении увеличения мощности, светоотдачи, комплексного создания оптики и электрических драйверов под перспективные задачи в первую очередь осветительной, автомобильной и шоу-светотехники. Светодиоды надежны, долговечны (наработка до 10 тыс. часов). Ведущими производителями светодиодов являются фирмы «Luxeon», «Cree», «Nichia Corp» [62]. Производителями светотехнической аппаратуры на их основе являются фирмы «Lumileds Lighting», «Osram Opto», «UPEC Elektronik».

Современное состояние международных связей позволяет использовать самые последние технические достижения в светодиодных структурах и применять их как комплектующую базу для разработки отечественной аппаратуры для задач светотерапии и ФДТ.

Примеры разработанных аппаратов: «АФС-Соларис», «АФС-ФДТ» (ООО «Полироник») [65]; «Морифор» (ЗАО «ИЛ-РФ») [2]. Особо необходимо отметить светодиодные матричные (до 1000 диодов) приборы «Елан» (ООО «Квалитэк»), в которые введены элементы мониторинга люминесценции [63].

Последние достижения в создании аппаратуры на базе сверхярких светодиодов позволяют достаточно эффективно вводить излучение как в жесткие, так и в гибкие моноволоконные световоды. Плотность мощности достигает 200–300 мВт/см<sup>2</sup>.

Светодиодные устройства привлекательны как источники света для «местной» ФДТ благодаря их портативности и низкой стоимости. Они могут работать от электрических батареек. Появление светодиодных устройств дало дополнительный толчок развитию ФДТ, делая лечение более удобным и применимым в различных лечебных учреждениях.

### 4. Перспективы создания новой световой техники для ФДТ

Еще в 1992 г., когда были сделаны первые шаги в направлении развития ФДТ в нашей стране, характеризуя ФДТ как перспективный альтернативный метод лечения злокачественных новообразований наряду с хирургической операцией, лучевой и

химиотерапией, мы обратили внимание на успехи в разработке полупроводниковых излучающих структур как основу будущих технических средств для ФДТ, сформулировали основные положения и требования к лечебно-диагностическим комплексам для ФДТ и флюоресцентной диагностики, а также перспективы их развития в будущем [27, 28]. В настоящее время прослеживаются новые перспективы разработки световой техники для ФДТ.

1. Совершенствование уже известных технических устройств в плане увеличения надежности, эффективности, эргономичности, уменьшения объемно-весовых параметров.
2. Разработка специализированных приборов с адекватным процедуре ФДТ управлением и отображением информации.
3. Разработка аппаратуры с использованием новых типов источников света на основе светоизлучающих панелей, гибридных и световолоконных лазеров, лазеров с химической и термодинамической накачкой, лазеров на свободных электронах.
4. Разработка упрощенных аппаратов на базе полупроводниковых лазеров и светодиодов, адаптированных для применения ФДТ в амбулаторной практике.
5. Создание источников для двухквантовой фотодинамической терапии на базе пикосекундных лазеров.
6. Разработка средств доставки на основе новых типов световодов и светопроводящих структур.
7. Создание новых биотехнических систем, ориентированных на задачи ФДТ.
8. Создание роботизированных комплексов, обеспечивающих повышенную и контролируемую равномерность доставки энергии по всему объему опухоли.
9. Интеграция источников света для ФДТ, внутритканевой гипертермии, а также высокоэнергетических хирургических лазеров.
10. Разработка специализированной аппаратуры на основе диодных лазеров и светодиодов для диапазона 700–780 нм под фотосенсибилизаторы третьего поколения.

Предложенные к рассмотрению перспективы не исключают появления других направлений, многие из которых находятся в стадии реализации.

С появлением большого разнообразия источников света становится необходимой их оценка по фотодинамическому действию или по фотодинамическому эквиваленту. Свет, генерируемый такими широкополостными источниками, как лампы на световых фильтрах и световых диодах, значительно менее эффективен (в среднем в 2 раза), чем монохроматический лазерный свет при той же плотности подводимой энергии на длине волны, соответствующей пику поглощения фотосенсибилизатора [56, 62]. Кроме того, фотодинамическая активность при использовании высокой плотности мощности при той же или даже более высокой плотности энергии оказывается значительно менее эффективной по сравнению с низкой плотностью мощности из-за быстрого фотохимического истощения содержания кислорода в тканях, а также нарушения кровотока в опухоли вследствие тромбирования ее сосудов. К тому же при использовании энергии импульсных лазеров с низкой частотой и короткой длительностью импульсов, что сопровождается очень высокой импульсной мощностью, быстро развивается фотобликинг красителя, и это тоже может уменьшить конечный результат ФДТ. Необходимо тщательное изучение биологического эквивалента новых, в частности короткоимпульсных, источников света перед их внедрением в клиническую практику.

#### Заключение

Таким образом, если в предыдущее десятилетие для ФДТ использовали лазеры на красителях, лазеры на парах золота и твердотельные лазеры, то в текущем десятилетии предпочтение отдается полупроводниковым лазерам и нелазерным источникам света. Этот переход обусловлен, с одной стороны, появлением ряда новых фотосенсибилизаторов второго поколения и, с другой стороны, современными техническими возможностями создания более удобных и экономичных в использовании портативных и недорогих источников света.

#### Библиография

1. *Алексеев Ю.В., Николаева Е.В., Макарова Ю.Б. и др.* Применение фотодинамической терапии с тетрапирролами хлоринного ряда в дерматологической практике // *Лазерная медицина*. 2005. Т. 9. Вып. 4. С. 4–8.
2. *Алексеев Ю.В., Армицев А.В.* Новый прибор для фотодинамического воздействия на кожу на базе сверхъярких светодиодов «холодного» белого света: Мат. научн.-практич. конф. «Современные достижения лазерной медицины и их применение в практическом здравоохранении». 5–6 октября 2006 г. М., 2006. С. 195.
3. *Алейников В.С., Армицев А.В., Мамедли Л.Д.* Изготовление и испытание экспериментальных образцов физиотерапевтической установки на основе лазера на парах меди с перестраиваемой длиной волны // Техн. отчет по теме «Яхрома-2». № 129-8461. НПО «Исток», Фрязино, 1989.
4. *Армицев А.В., Странадко Е.Ф., Соколов В.В. и др.* Опыт использования лазеров на основе паров меди, золота и растворов красителей для фотодинамической терапии // Новые направления лазерной медицины: Мат. между. конф. 26–27 ноября 1996. М., 1996. 353 с.
5. *Армицев А.В.* Лазер на растворах красителей с накачкой лазером на парах меди и фототерапевтическая установка на их основе. Дис. ... к. т. н. М.: ФГУП «НИИ «Полюс» им. Стельмаха М.Ф.». 1999. 125 с.
6. *Армицев А.В., Странадко Е.Ф., Черный В.В.* Опыт использования лазеров на основе паров меди, золота и растворов красителей для фотодинамической терапии. Мат. конф. «Новые направления лазерной медицины». М., 1996. 353 с.
7. *Армицев А.В., Гончаров С.Е., Гордеев К.Е. и др.* Лазерное медицинское устройство. Патент на полезную модель № 46435, А 61 N 5/067 приоритет от 11.06.2003.
8. *Бурнашев А.С.* Современные мощные светодиоды и их оптика // *Современная электроника*. 2006. № 1. С. 24–27.
9. *Вся волоконная Россия. Сборник-справочник, проект редакции журнала «Фотон-Экспресс».* М., 2006. 238 с.
10. *Житкова М.Б., Странадко Е.Ф.* Нелазерные источники света для общей лазерной и фотодинамической терапии. Фотодинамическая терапия: Мат. III Всерос. симп. 11–12 ноября 1999 «Фотодинамическая терапия» / Под ред. Е.Ф. Странадко. М., 1999. С. 143–146.
11. *Иванов А.В., Карменян А.В., Полутов А.Г.* Диагностикотерапевтический комплекс для фотодинамической терапии и его возможности // *Лазерная медицина*. 1999. Т. 3. Вып. 3–4. С. 86–89.
12. *Карандашов В.И., Петухов Е.Б., Зродников В.С.* Квантовая терапия / Под ред. академика РАМН Н.Р. Палева. М.: Медицина, 2004. 335 с.
13. *Лазеры в клинической медицине: Руководство для врачей / Под ред. проф. С.Д. Плетисва.* М.: Медицина, 1996. 428 с.
14. *Лазерная медицинская техника. Каталог-справочник ИАС. Часть 1. Хирургия и силовая терапия. Раздел 4. Специализированные лазерные установки для онкологии.* М., 2004. С. 34–37.
15. *Лоценков В.Б.* Разработка методов и аппаратуры для спектрально-флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии. Дисс. ... д. ф.-м. н. М., 2006.
16. *Миронов А.Ф.* Фотодинамическая терапия – новый эффективный метод диагностики и лечения злокачественных опухолей // *Соровский образовательный журнал*. 1996. С. 32–40.
17. *Миускин В.Е., Тринчук Б.Ф., Токарева А.И.* Перестраиваемые лазеры на красителях в твердой матрице // *Обзоры по электронной технике. Сер. 1. «Электроника»*. 1987. 120 с.
18. *Огиренко А.П., Кобцев С.М., Денисов А.Н. и др.* Отечественный лазерный комплекс «Спектротел-III» и его применение в медицинской практике // *Лазерная медицина*. 1999. Т. 3. Вып. 3–4. С. 82–85.
19. *Петухов М.И., Странадко Е.Ф., Андреева К.П. и др.* Исследование световой токсичности фотодиагностики // *Перспективные направления лазерной медицины*. Москва–Одесса, 1992. С. 428–431.
20. *Полупроводниковая светотехника и оптоэлектроника*. 2006/2007. Вып. 2. С. 7–14.
21. *Пономарев Г.В., Решетников А.В., Иванов А.В. и др.* Оценка биологической активности новых фотосенсибилизаторов для

- клинического использования – комплекса хлорина е6 (Фотодитазина) // Фотодинамическая терапия: Мат. III Всеросс. симп. 11–12 ноября 1999; Под ред. Е.Ф. Странадко. М., 1999. С. 133–141.
22. Проспект ООО «Аткус» на аппарат «Латус». СПб., 2007.
  23. Прикладная лазерная медицина: Учебное и справочное пособие / Под ред. Х.-П. Берлиена, Г.Й. Мюллера. Пер. с нем. «Интерэксперт». М., 1997. 356 с.
  24. Решетников А.В. Фотодинамическая терапия с использованием фотосенсибилизатора «РАДАХЛОРИН» и лазерного аппарата «ЛАХТА-МИЛОН». М.: Рада-фарма, 2007. 14 с.
  25. Рябов М.В., Хатушцева Е.А., Яцуцкий Д.В. и др. Перспективы создания фотосенсибилизаторов третьего поколения для фотодинамической терапии опухолей. XVIII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Тез. докладов в 5 томах. М. Т. 1. С. 410.
  26. Свириш В.В. Аппарат ЛГФ лазерной гипертермии и фотодинамической терапии. Проспект НИИ ПОЛЮС, 2006, www.polus.msk.ru
  27. Скобелкин О.К., Странадко Е.Ф., Миронов А.Ф. и др. Перспектива клинического применения фотодинамической терапии злокачественных новообразований // Перспективные направления лазерной медицины. Москва–Одесса, 1992. С. 3–7.
  28. Скобелкин О.К., Странадко Е.Ф., Армигчев А.В. и др. Возможности создания комплекса для диагностики и фотодинамической терапии // Перспективные направления лазерной медицины. Москва–Одесса, 1992. С. 434–435.
  29. Соколов В.В., Чиссов В.И., Лепехин Н.М. и др. Лазерная медицинская установка «Кулон-мед» для научной и практической медицины. Мат. науч.-практ. конф. «Совр. достижения лазерной медицины и их применение в практ. здравоохран.» М., 2006. С. 200–201.
  30. Солдатов А.Н., Гейниц А.В., Евтушенко В.А. и др. Сибирский онкол. журнал. 2009. № 1. С. 51–56.
  31. Солдатов А.Н. Лазерные инновационные технологии Томска // www.tic.tsu.ru
  32. Справочная книга по светотехнике / Под ред. Ю.Б. Айзенберга. М.: Энергоатомиздат, 1995. 528 с.
  33. Стил Р.В. Лазерный рынок в 2006 г. Обзор и прогнозы. Дiodные лазеры. Лазер-Информ, 2007. № 6 (375). С. 1–10.
  34. Странадко Е.Ф., Скобелкин О.К., Миронов А.Ф. и др. Пятилетний опыт клинического применения фотодинамической терапии. Мат. II Всеросс. симп. с межд. участием 15–16 апреля 1997 г. «Фотодинамическая терапия злокачественных новообразований» / Под ред. Е.Ф. Странадко. М., 1997. С. 7–19.
  35. Странадко Е.Ф. Аналитический обзор по аппаратуре для фотодинамической терапии // Научно-информационный сборник «Использование лазеров для диагностики и лечения заболеваний» (приложение к бюллетеню «Лазер-Информ»). М., 1998. С. 42–47.
  36. Странадко Е.Ф., Толстых П.И., Коробоев У.М. и др. Фотодинамическая терапия. Достижения последних лет и ближайшие перспективы. Мат. межд. конгр. «Лазер и здоровье – 99». 8–10 декабря 1999 г. М., 1999. С. 410.
  37. Странадко Е.Ф., Толстых П.И., Коробоев У.М. и др. Применение фотодинамической терапии для лечения гнойных ран. Мат. межд. конгр. «Лазер и здоровье – 99». М., 1999. С. 418.
  38. Странадко Е.Ф., Коробоев У.М., Толстых М.П. Фотодинамическая терапия при гнойных заболеваниях мягких тканей // Хирургия. 2000. № 9. С. 67–70.
  39. Странадко Е.Ф., Залевский И.Д., Рябов М.В. и др. Использование лазерных установок разных типов для ФДТ с производными хлорина е6. Мат. III Съезда фотобиологов России. Воронеж. 2001. С. 212–213.
  40. Странадко Е.Ф., Толстых П.И., Котаева В.Г. и др. Современное состояние и перспективы развития фотодинамической терапии неопухолевых заболеваний. Науч.-информ. сборник «Использование лазеров для диагностики и лечения заболеваний» (приложение к бюллетеню «Лазер-Информ»). М., 2001. Вып. 3. С. 40–46.
  41. Странадко Е.Ф., Иванов А.В. Современное состояние проблемы фотодинамической терапии рака и неопухолевых заболеваний // Биофизика. 2004. Т. 49. № 2. С. 380–383.
  42. Странадко Е.Ф. Роль фотодинамической терапии в хирургии: Мат. науч.-практ. конф. «Современные достижения лазерной медицины». М., 2006. С. 157–158.
  43. Странадко Е.Ф., Рябов М.В., Ибрагимов Т.М. Фотодинамическая терапия в хирургии. Мат. XXVII Междун. научн.-практ. конф. «Применение лазеров в медицине и биологии». Харьков, 2007. С. 63–64.
  44. Странадко Е.Ф. Изменения параметров лазерной фотодинамической терапии и эффективность лечения рака: III Троицкая конф. «Медицинская физика и инновации в медицине». Альманах клин. медицины. М., 2008. Т. XVII. Ч. 2. С. 254.
  45. Странадко Е.Ф., Рябов М.В., Радаев А.А. Физико-химические параметры и эффективность фотодинамической терапии злокачественных опухолей. Электромагнитные излучения в биологии // IV Межд. науч. конф. «БИО-ЭМИ-2008». 21–23 октября 2008. Калуга, 2008. С. 257–262.
  46. Странадко Е.Ф., Яцуцкий Д.В., Нифантьев Н.Э. и др. Поиск новых фотосенсибилизаторов с длиной волны возбуждающего света в длинноволновой части спектра. Электромагнитные излучения в биологии // IV Межд. научн. конф. «БИО-ЭМИ-2008». Калуга, 2008. С. 263–267.
  47. Странадко Е.Ф., Кулешов И.Ю., Караханов Г.И. Фотодинамическое воздействие на патогенные микроорганизмы (Современное состояние проблемы антимикробной фотодинамической терапии) // Лазерная медицина. 2010. Т. 14. Вып. 2. С. 52–56.
  48. Тучин В.В. Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях. Изд. Саратовского университета, 1998. 384 с.
  49. Фотодинамическая терапия / Под ред. М.П. Голдмана, пер. с англ. М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. 182 с.
  50. Уласюк В.Н. Квантоскопы. М. «Радио и связь», 1989, 120 с.
  51. Betz Ch.S., Rausching W., Stranadko E.Ph., Riabov M.V. et al. Optimization of Treatment Parameters for Foscan-PDT of Basal Cell Carcinoma. Laser in Surgery and Medicine. 2008. Vol. 40. P. 300–311.
  52. Broncaleon L., Moseley H. Laser and Non-laser Light Sources for Photodynamic Therapy. Laser Med. Sci. 2002. Vol. 67. P. 173–186.
  53. Loschenov V.B., Konov V.I., Prokhorov A.M. Photodynamic Therapy and Fluorescence Diagnostics. Laser Phys, 2000 Vol. 10. № 6. P. 1188–1207.
  54. Mang T.S. Lasers and light sources for PDT, past, present and future. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 2004 Vol. 1. № 1. P. 43–48.
  55. Ortiz M.V., Coleman T.D., Pon R. High average power tunable laser system and its long-term performance for photodynamic therapy. SPIE. Vol. 2325. Photodynamic Therapy of Cancer II. 1994. P. 121–132.
  56. De Jode M.L., McGillian J.A., Dilkes M.G. et al. A Comparison of Novel Light Sources for Photodynamic Therapy. Laser in Med Science. 1997. Vol. 12. P. 260–268.
  57. Moseley H., Brancaleon L. Light Sources for Topical PDT. Photodynamics News, 2003. Vol. 6. № 1. P. 2–5.
  58. Soler A. M. et al. Photodynamic therapy of superficial basal cell carcinoma with 5-aminolevulinic acid with dimethylsulfoxide and ethylenediaminetetraacetic acid and comparison of two light sources. Photochem. Photobiol. 2000. Vol. 71. № 6. P. 724–729.
  59. Spinelli P. Results of an International Enquiry on the Clinical Application of PDT. Photodynamics News. 1998. Vol. 1. № 3. P. 5.
  60. Star W.M. Light Dosimetry in vivo. Phys. Med. Biol. 1997. Vol. 42. P. 763–787.
  61. Stranadko E.Ph., Riabov M.V., Ibragimov T.M. Current state and the role of photodynamic therapy in surgery. 16<sup>th</sup> Internat. Laser Physics Workshop (LPHYS,07) August 20–24, 2007. Leon, Mexico. Vol. 17. Issues 12.
  62. Wilson B.C. Light sources for Photodynamic therapy. Photodynamics News. 1998. Vol. 1. № 3. P. 6–8.
  63. <http://www.gualitech.ru>
  64. <http://www.matrixmed.ru>
  65. <http://www.polironic.com>
  66. <http://www.volo.ru>
  67. <http://www.ltlasers.com/prodion/htm>

Поступила в редакцию 21.12.2009 г.

Для контактов:  
тел. 8-499-249-24-01