

УДК 616.5 – 006.04:615.831

**ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ КОЖИ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)****Шейко Е.А., Сустретов В.А., Шихлярова А.И.***ФГБУ «Ростовский НИИ Онкологический институт» МЗ России, Ростов-на-Дону,
e-mail: rnioi@list.ru*

В настоящем обзоре рассмотрена сущность метода ФДТ, механизмы деструкции раковой клетки, сенситизаторы, используемые в клинике, новые препараты, проходящие предклинические испытания, перспективные сенситизаторы и общие перспективы развития метода.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, обзор литературы**PHOTODYNAMIC SKIN THERAPY IN ONCOLOGY (LITERATURE REVIEW)****Sheiko E.A., Sustretov V.A., Shihlyarova A.I.***FGBU «Rostov Research Cancer Institute» the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don,
e-mail: rnioi@list.ru*

This review considered the essence of the method of photodynamic therapy, mechanisms of destruction of the cancer cell, recuperators – sensitizer used in the clinic, new drugs are undergoing preclinical testing, promising sensitizers and overall prospects for the development of the method.

Keywords: photodynamic therapy, a literature review

В общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России рак кожи занимает одно из ведущих мест и характеризуется высокими темпами заболеваемости. При этом сохраняется низкая частота (25%) выявления опухолей кожи I–IV стадий. Максимум заболеваемости раком кожи приходится на больных в возрасте 70 лет и старше, поэтому использование традиционных методов радикального лечения значительно ограничено сопутствующей соматической патологией [7, 8, 41, 42]. Несмотря на достижения современной онкологии, проблему лечения злокачественных новообразований нельзя считать решенной. Лечение оказывается успешным для большинства больных только при начальных стадиях рака. Однако 2/3 больных в момент установления диагноза имеют далеко зашедший процесс. Лишь половина из них подвергается специальному лечению. Но возможности хирургического, лучевого, комбинированного и даже комплексного лечения в такой ситуации ограничены. Частота излечения и пятилетняя выживаемость составляют не более 10%. У подавляющего большинства из них даже после радикального лечения в ближайшие 1–2 года возникают рецидивы в зоне операции или отдаленные метастазы, от которых больные и погибают. Для этих больных до последнего десятилетия не существовало адекватного метода лечения. Кроме того, имеется большая группа больных (до 25%), у которых при наличии операбельного рака серьезное хирургическое

вмешательство не может быть выполнено из-за тяжелых сопутствующих заболеваний и выраженных возрастных изменений. При подобных осложненных ситуациях в современной онкологии все отчетливее проявляется тенденция к щадящим (органосохраняющим) оперативным вмешательствам. Однако это тоже ведет к увеличению частоты местных рецидивов. Для этих больных до последнего десятилетия не было адекватного метода лечения. Одним из современных методов лечения рака и других заболеваний кожи считается фотодинамическая терапия (ФДТ) [1, 3, 5, 6, 11].

Фотодинамическая терапия – новый, но уже отлично зарекомендовавший себя способ лечения некоторых видов рака – активно развивается во многих странах мира с конца семидесятых годов прошлого века. Метод ФДТ опухолей является щадящим для организма с одной стороны и высокоэффективным для избирательного разрушения опухолей, что позволяет использовать его в случаях, когда другие методы лечения либо не эффективны, либо не возможны по состоянию больного. ФДТ онкологических заболеваний не уступает традиционным методам лечения и синергично сочетается с ними [46, 48, 49]. ФДТ практически не имеет противопоказаний [1, 28, 30]. Абсолютные противопоказания: сердечно – сосудистая и дыхательная недостаточность, заболевания печени и почек в стадии декомпенсации, системная красная волчанка, кахексия. Относительные противопоказания: аллергические заболевания,

отдаленные и регионарные метастазы. При анализе статуса больного в отношении показаний и противопоказаний к ФДТ лучшим критерием является индивидуальный подход с комплексной оценкой самого опухолевого процесса, возможностей риска традиционных методов лечения, тяжести сопутствующих заболеваний и возможных осложнений [2, 13, 55].

В отличие от большинства способов, используемых в онкологии, при ФДТ необходимо сочетание химиотерапевтических и физических методов воздействия. Отдельно взятые сенсibilизатор и низкоэнергетическое лазерное облучение практически не оказывают должного влияния. На практике метод включает четыре этапа [4]. На первом этапе пациенту вводят, обычно внутривенно, раствор сенсibilизатора. Второй этап продолжается от нескольких часов до трех суток необходим для накопления сенсibilизатора в опухоли. При этом в зависимости от химической природы вещества и типа опухоли устанавливается определенное соотношение концентрации сенсibilизатора в опухоли и окружающей нормальной ткани. Для используемых сегодня препаратов это отношение колеблется от 3 до 10. На этом этапе по флуоресценции сенсibilизатора судят о размерах опухоли и ее расположении. На третьем этапе пораженный участок облучают светом определенной длины волны в течение 15–20 минут. В качестве источника света обычно используется лазер и система световодов, которая позволяет доставлять свет во внутренние органы. В участках опухоли, содержащих сенсibilизатор, развиваются высокотоксичные фотохимические превращения, которые приводят к гибели раковых клеток. При этом соседние нормальные клетки сохраняются. Четвертый этап продолжительностью от 2 до 4 недель приводит к разрушению злокачественной опухоли и к частичному или полному восстановлению пораженных участков.

По данным многолетних исследований ведущих Онкологических Центров России (а также зарубежных исследовательских центров) частичная и полная регрессия опухолей после лечения методом ФДТ наступает у 92,4% больных [12, 33]. Рецидивы роста опухолей отмечены у 26,6% больных. Причем рецидивы и метастазы опухолей остаются высокочувствительными к терапии при повторных курсах лечения. Этим методом в мире пролечено большое количество больных с различными стадиями и локализациями рака, которым обычные методы лечения были противопоказаны или оказались неэффективными. По оцен-

кам специалистов онкологов ФДТ опухолей обещает стать одним из основных методов лечения рака. Внедрение этого метода в медицинскую практику трудно переоценить, и может быть сравнимо по значимости с внедрением антибиотиков [14, 16, 18, 19, 20, 21, 25, 43].

Первый сеанс фотодинамической терапии был проведен почти сто лет назад, в 1903 году в Германии профессором Мюнхенского университета Г. Таппайнером и его коллегами. Тогда же был введен и термин «фотодинамическое действие». А началось все с того, что в 1897 году студент этого же университета Оскар Рааб обнаружил, что микроорганизмы, помещенные в раствор красителя акридинового оранжевого, гибнут на солнечном свете. Потом оказалось, что фототоксическим действием обладают и некоторые другие вещества, в частности эозин, ярко-розовый флуоресцирующий краситель. Первых пациентов с базально-клеточным раком кожи лица лечили так: пораженные места просто смазывали раствором эозина и затем облучали светом дуговой лампы. Еще в начале двадцатого столетия было обнаружено, что раковая клетка обладает одним чрезвычайно интересным свойством – она может селективно накапливать и некоторое время удерживать окрашенные вещества, как находящиеся в организме (эндогенные порфирины), так и вводимые в него извне (экзогенные порфирины). Возникла идея воздействовать на этот участок светом с длиной волны, возбуждающей лишь данные соединения, причем общая энергия света должна быть невысокой, чтобы не происходило поражения находящихся рядом здоровых клеток [45]. Но по – настоящему интерес к фотодинамической терапии вспыхнул только в конце семидесятых годов, когда американский ученый Т. Догерти опубликовал впечатляющие результаты клинического применения этого метода. Догерти облучал пациентов светом лазера на красителях и использовал в качестве фотосенсibilизатора препарат на основе гематопорфирина, позднее получивший название «фотофрин» Эта идея была реализована в 1978 году американским профессором Т. Догерти, который сообщил об успешном лечении первых 25 пациентов. В дальнейшем метод фотодинамической терапии рака (ФДТ) получил развитие в Англии, Франции, ФРГ, Италии, Японии, Китае, ряде других стран, а с 1992 года и в нашей стране [10, 12, 28, 32, 45]. Фотодинамическая терапия (ФДТ) является разновидностью химиотерапии, основанной на фотохимической реакции, катализатором которой является кислород, активирован-

ный фотосенсибилизатором (ФС) и воздействием лазерного излучения. Классическое определение ФДТ было дано Е.Ф. Странадко [30, 31], который рассматривает ФДТ как метод локальной активации накопившегося в опухоли фотосенсибилизатора видимым красным светом, что в присутствии кислорода тканей приводит к развитию фотохимической реакции, разрушающей опухолевые клетки [33].

Возможности современной онкологии в лечении рака кожи значительно расширились с появлением фотодинамической терапии (ФДТ). Фотодинамическая терапия – принципиально новый метод лечения злокачественных новообразований, основанный на использовании фотодинамического повреждения опухолевых клеток в ходе фотохимической реакции [15, 24, 52, 68]. ФДТ – двухкомпонентный метод лечения. Одним компонентом является фотосенсибилизатор, накапливающийся в опухоли и задерживающийся в ней дольше, чем в нормальных тканях. Другим компонентом ФДТ является световое воздействие. При локальном облучении опухоли светом определенной длины волны, соответствующей пику поглощения фотосенсибилизатора, в опухоли начинается фотохимическая реакция с образованием синглетного кислорода и кислородных свободных радикалов, оказывающих токсическое действие на опухолевые клетки. Опухоль резорбируется и постепенно замещается соединительной тканью. Локальность фотодинамического повреждения опухоли обеспечивается селективностью накопления фотосенсибилизатора в опухолевой ткани и направленным, локальным, четко ограниченным лазерным облучением [38, 39, 40].

Метод ФДТ выгодно отличается от традиционных методов лечения злокачественных опухолей (хирургической операции, лучевой и химиотерапии) высокой избирательностью поражения, отсутствием риска хирургического вмешательства, тяжелых местных и системных осложнений лечения, возможностью многократного повторения при необходимости лечебного сеанса и сочетанием в одной процедуре флюоресцентной диагностики и лечебного воздействия [53]. Кроме того, для ликвидации опухоли у большинства больных достаточно одного курса ФДТ, который к тому же можно проводить в амбулаторных условиях [41, 43, 56].

В методе фотодинамической терапии ФС используются в двух важнейших процессах – в процессе диагностики и непосредственно в лечебном процессе. При диагностике опухолей и метастазов, включая

ранние стадии их развития, внутривенно вводятся небольшие количества препарата [9, 10, 22]. При облучении светом строго определенной длины волны (той же что и в лечебном процессе), накопившийся в опухоли фотосенсибилизатор начинает флуоресцировать. С помощью специального видеоустройства излучение флуоресценции преобразуется в изображение опухоли, которое отображается на экране телевизора или монитора. Другой прибор (спектроанализатор) по излучению флуоресценции позволяет оценить количество ФС в конкретном месте (диаметром порядка 600 мкм) и, следовательно, опухолевых клеток [53, 59]. Наблюдая динамику накопления ФС, врач определяет необходимое время и мощность облучения, требуемое для лечения. Для лечебных целей препарат вводят внутривенно, перорально, либо (для поверхностных локализаций) наносят на опухоль в виде мази или аппликатора [26, 48, 50]. Фотосенсибилизаторы (ФС) – это вещества, которые способны воспринимать и затем передавать энергию света. ФС, применяемые в методе фотодинамической терапии (ФДТ), обладают следующими свойствами: преимущественно накапливаются в опухоли или в воспаленных участках не токсичны для организма быстро выводятся из организма под действием света выделяют атомарный (синглетный) кислород [17, 54]. В настоящее время в мире существует несколько фотосенсибилизаторов для ФДТ. Препараты первого поколения – Фотогем, Фотофрин, Фотосан, Аласенс. Наряду с высокой терапевтической активностью эти препараты обладают рядом существенных недостатков, к которым относят, прежде всего, выраженный фототоксический эффект. По имеющимся данным, помимо ткани опухолей и кожи в высоких концентрациях препарат задерживается в клетках ретикулоэндотелиальной системы, печени, почках, селезенке и воспалительных тканях [29, 30, 31, 32, 33].

В течение последних 10–15 лет клинические испытания прошли многие ФС второго поколения. В основном это соединения из классов хлоринов, бактериохлоринов, фталоцианинов и др. [5, 11, 16, 37]. По химической структуре все они относятся к тетрапирролам и имеют несколько полос поглощения. В онкологической практике, как правило, используют ФС, имеющие более длинноволновую полосу поглощения, так как излучение в этом диапазоне глубже проникает в биологические ткани. Для терапии неонкологических заболеваний кожи не требуется большая глубина проникновения света [12, 31, 32].

Помимо тетрапирролов используются фталоцианины, фуллерены, наночастицы пористого кремния, селена рубрина [64, 67] и др. [13, 57, 66, 68, 69, 70, 71, 75]. В последнее время получили распространения фикоцианины которые сами, не являясь ФС, способны поглощать квант световой энергии и передавать ее на ФС, причем спектр их поглощения отличается от спектра поглощения ФС. Много публикаций посвящено использованию 5 – аминолевулиновой кислоты, которая является индуктором синтеза эндогенных порфиринов и может быть успешно использована для терапии кожных злокачественных опухолей [47, 48, 50, 51]. Наряду с ныне используемыми препаратами активно исследуются новые соединения, получившие название сенсibilизаторов второго поколения. Основные требования к этим пигментам можно сформулировать следующим образом:

- 1) они должны иметь высокую селективность к раковым клеткам и слабо задерживаться в нормальных тканях;
- 2) обладать низкой токсичностью и легко выводиться из организма;
- 3) слабо накапливаться в коже;
- 4) быть устойчивыми при хранении и введении в организм;
- 5) обладать хорошей люминесценцией для надежной диагностики опухоли;
- 6) иметь высокий квантовый выход триплетного состояния с энергией не меньше 94 кДж/моль;
- 7) иметь интенсивный максимум поглощения в области 660–900 нм.

Выбор ФС зависит от характеристики и стадии опухолевого процесса, т.к. каждый из них имеет свою тропность и направленность действия. Количество ФС, а также способ его введения наряду со спектром и поглощенной дозой светового излучения определяют выраженность и направленность биологического действия: цитотоксического, цитостатического, стимулирующего эффектов. Кроме того, известны антимикробные, противовирусные, иммуномодулирующие действия и эффекты ФС [18, 19, 72]. Описано явления неоваскуляризации тканей за счет светокислородного эффекта, путем обратимого нарушения целостности клеточных мембран, что способствует проникновению в клетки лекарственных препаратов. Также известно, что эндогенные порфирины накапливаются в ишемизированных тканях, что во многом определяет эффекты ФС [4, 11, 44, 49].

В настоящее время в клинике в качестве фотосенсибилизаторов используется целый ряд красителей: Фотофрин (США, Канада), Фотосан (Германия), НРД (Китай), Фотогем

(Россия), бензопор-фирин дериват (Канада), 5-аминолевуленовая кислота (Европейские страны и США), аспартат хлорина Е6 (Япония) и другие [59, 62, 63, 64]. Еще большее количество фотосенсибилизаторов испытывается в экспериментах на животных [24, 25]. В России для ФДТ злокачественных опухолей человека используется фотосенсибилизатор Фотогем [30, 31, 32]. Фотогем – фотосенсибилизатор первого поколения из группы производных гематопорфирина, получаемый по оригинальной технологии из дефибринированной крови животных и человека. Препарат изготовлен в Московском институте тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова под руководством профессора А.Ф. Миронова и разрешен Фармакологическим Государственным комитетом для медицинского применения у взрослых в качестве фото – сенсibilизирующего средства и промышленного выпуска. Фотогем представляет собой смесь мономерных и олигомерных производных гематопорфирина ($\alpha = 630$ нм). Поставляется в виде порошка темно – фиолетового цвета без запаха в стерильных флаконах объемом 50 мл, массой навески 260 мг (действующего вещества – 200 мг). Может храниться 2 года в защищенном от света месте при температуре не более минус 5 °С. Частые размораживания не допускаются.

В литературе представлена эффективность ФДТ рака кожи, которая зависит от стадии опухолевого процесса, химической структуры и дозы фотосенсибилизатора, параметров облучения [33–35, 44, 47]. Проведён сравнительный анализ различных видов лечения базально – клеточной карциномы (БКК) [14, 22, 26, 29, 34, 35, 36, 37, 49, 51, 58, 59, 66]. Показано, что ФДТ является наиболее эффективным методом лечения и существенно расширяет арсенал средств при лечении как первичного, так и рецидивного рака кожи, в том числе неудобных локализаций (ушная раковина, угол глаза, веки, нос и др.), а также при опухолях, резистентных к ранее проводимым методам лечения. Возможно использование ФДТ в комплексе с другими методами лечения. Проведено сравнение эффективности ФДТ при использовании разных ФС. По косметическим результатам ФДТ значительно превосходит другие виды лечения [36]. Длительность резорбции опухоли после сеанса ФДТ зависит от ряда факторов: прежде всего, от размера, глубины инфильтрации и локализации опухоли, а также от плотности световой энергии. Она колеблется от 2 дней до 2–3 недель. При изъязвленных опухолях с инфильтрацией и при резко выраженном фотодинамическом повреждении

(обширный и глубокий геморрагический некроз) отторжение некротизированных тканей и эпителизация дефекта происходит в сроки от 2–3 до 9–10 недель в зависимости от размеров опухоли, глубины некроза, параметров ФДТ. Тем не менее, у большинства больных отмечаются хорошие косметические и функциональные результаты. Оценка результатов ФДТ производится по следующим критериям: Частичная регрессия констатируется при уменьшении максимального размера опухолевого узла не менее чем на 50% и при видимом отсутствии опухоли, но при обнаружении опухолевых клеток в цитологическом или биопсийном материале (аналогично расценивается возникновение рецидива после ФДТ).

Высокая эффективность ФДТ отмечена при лечении рецидивов БКК, саркомы Капоши [14, 22, 24, 37, 47, 48, 51, 62, 63, 64, 74] Описано 460 опухолей кожи базально-клеточного и плоскоклеточного строения, 2/3 которых составляли рецидивные опухоли, особенно трудно поддающиеся лечению любым методом, при длительном наблюдении до 7 лет рецидивы составили 6,9%. Нельзя не отметить, что дефекты тканей после резорбции опухоли под действием ФДТ заживают преимущественно за счет репарации нормальных тканей, а не рубцевания, поэтому косметические результаты ФДТ рака кожи оцениваются как хорошие и отличные. Это тоже является неоспоримым преимуществом ФДТ перед традиционными методами, лечения рака кожи, т.к. 85% этих опухолей локализуется на лице волосистой части головы, шее и поэтому эстетические исходы имеют немаловажное значение, особенно для женщин. Многочисленные научно – исследовательские работы последних лет показали возможность успешного использования ФДТ и в лечении неонкологических заболеваний кожи [18, 19, 25, 27, 43, 46].

Создание новых сенсibilизаторов и соответствующих им лазеров – не единственный путь повышения эффективности ФДТ. В последние годы серьезные усилия прилагаются для развития направленной фотодинамической терапии рака (НФДТ). Как следует из названия, метод основан на точной доставке сенсibilизатора в заданную цель. Для этого используются моноклональные антитела, липопротеиды, белки и другие носители. При этом многократно понижается количество используемого сенсibilизатора. Несмотря на очевидные достоинства НФДТ, трудности, которые возникают на пути конкретной реализации метода, пока не позволили приступить к проверке метода в клинической практике.

Другим принципиально новым подходом в ФДТ является предложенный канадским ученым Д. Кеннеди метод, основанный на таком регулировании биосинтеза порфиринов, при котором избыточно образующиеся в организме эндогенные порфирины сами направляются в опухоль. Естественно, что при этом отпадает необходимость введения в организм внешних сенсibilизаторов [24, 28]. Метод Кеннеди предполагает местное нанесение d-АЛК в форме крема. Для освещения в этом случае используется обычная проекционная лампа. Полное излечение наблюдается в четырех случаях из пяти, что является очень высоким показателем. В настоящее время АЛК-ФДТ активно используется в ряде лабораторий для лечения кожных злокачественных заболеваний [49, 50]. В перспективе предполагается применение метода и для других типов опухолей при пероральном введении препарата.

Перспективным является использование фотодинамической терапии в сочетании с лазерной гипертермией, реализуемая путем использования инфракрасного излучения с длиной волны 808–1024 нм. Сочетанная ФДТ и ЛГ может решить проблему лечения глубоко расположенных или больших узловых форм злокачественных опухолей кожи, совместное применение которых более эффективно, чем при использовании каждого метода в отдельности при лечении больных первичными и метастатическими опухолями кожи [51, 52].

Длительность светового воздействия при ФДТ рассчитывается исходя из заданной, эмпирически подобранной эффективной дозы световой энергии (Е) в Дж/см². В зависимости от клинической формы, гистологической структуры и локализации опухоли эта доза составляет от 50 до 600 Дж/см². При поверхностных опухолях кожи и слизистых оболочек без инфильтрации подлежащих слоев доза световой энергии равна 50–150 Дж/см². [23, 45, 58].

Учитывая вышеизложенное, можно заключить, что использование ФДТ в лечении злокачественных опухолей кожи является актуальной, но недостаточно изученной проблемой, что послужило основанием для проведения исследований, посвященных углубленному экспериментальному обоснованию ФДТ [75]. Объектами многочисленных исследований постоянно являются определение клеточных, тканевых мишеней и механизмы действия ФДТ [60, 61]. В экспериментальных исследованиях на крысах показана эффективность и механизмы действия ФДТ саркомы М-1 с использованием фотосенсibilизатора хлороинового ряда. [13]. Показано, что тканевыми

и клеточными мишенями этого препарата являются стенка сосудов, плазматическая мембрана опухолевых клеток, а также внутриклеточные структуры и механизмы, ответственные за пролиферацию и процессы биосинтеза. Изучено влияние ФДТ с фотодитазином при разных режимах световой энергии на морфофункциональные показатели саркомы М-1. Показано, что дозовая зависимость снижения пролиферативной активности опухолевых клеток по PCNA при подведении 150, 300 и 600 Дж/см² носит нелинейный характер. Основной формой гибели в ранние сроки после ФДТ является прямой фотокоагуляционный некроз, который обусловлен деструкцией сенсibilизированных клеточных структур, и ишемический некроз, развивающийся в результате альтерации сосудистого русла опухолей [73, 75, 76]. Плотность лазерного излучения не оказывает существенного влияния на уровень индуцированного апоптоза [67]. Изучение динамики фотоиндуцированных эффектов в клеточных суспензиях при ФДТ подтвердило повышение деформированности мембран эритроцитов по мере облучения в полосах поглощения O₂. На начальных этапах облучения деформированность растет, а затем, после достижения максимума, падает до малых значений. При дальнейшей экспозиции клеток наблюдается их набухание и последующий гемолиз, что является свидетельством о накоплении повреждений и переходу к нерепарируемым деструктивным изменениям в мембране клеток [65]. На ранней стадии фотодинамического эффекта может происходить увеличение «эластичности» мембраны клетки. На второй стадии – происходит нарастание окислительных процессов и нарушение трансмембранного электронного транспорта в клетке. Начало возмущения электрон – протонного транспорта приходится на максимум деформированности, чем фотодинамическая нагрузка выше, тем быстрее проявляется этот максимум. Третья стадия – повреждение системы ионного транспорта и осмотическое набухание клеток. В случае продолжения фотодинамического воздействия осмотическое давление в клетке будет нарастать, что приведет к повреждению ее мембран и в результате к лизису. Таким образом, генерация синглетного кислорода будет приводить к повреждению клеточных и субклеточных мембран, разрыву лизиновых «мостиков» между волокнами коллагена и эластина, изменению конформационной структуры белков, а также перекисному окислению циклических соединений. Приведенные результаты позволяют предполагать существования единого молекулярно – мембранного механизма стимули-

рующего и деструктивного действия ФДТ посредством генерации в биологических системах синглетного кислорода [65, 72].

Таким образом, ФДТ способна заменить хирургическую операцию и лучевую терапию при базалиоме кожи, плоскоклеточном и метатипическом раке кожи и первичной меланоме кожи, а также и при других злокачественных опухолях кожи. Метод ФДТ является высокоэффективным для избирательного разрушения опухолей и щадящим для организма.

Список литературы

1. Бакирова В.А., Дмитриев О.В. Развитие фотодинамической терапии // Вест. пост диплом. мед.обр. – 2010. – № 3. – С. 47 – 49.
2. Волгин В.В., Соколова Т.В., Колбина М.С., Соколовская А.А., Трушкина О.В. Фотодинамическая терапия в дерматологии. Методические рекомендации. – М.: ГКВГ им. Н.Н. Бурденко. – 2011. – 67 с.
3. Волгин В.Н., Странадко Е.Ф., Тришкина О.В., Кабанова М.А., Кагоянц Р.В. Сравнительная характеристика различных видов лечения базально – клеточного рака кожи // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2013. – № 5. – С. 4 – 10.
4. Гельфонд М.Л. Фотодинамическая терапия в онкологии // Практическая онкология. – 2007. – Т.8, № 4. – С. 204 – 210.
5. Гейнц А.В., Сорокатый А.Е., Ягудаев Д.М., Труханов Р.С. Фотодинамическая терапия. История создания метода и ее механизмы // Лазерная медицина. – 2007. – Т.11, в.3. – С. 42 – 46.
6. Гейнц А.В., Цыганова Г.И. Аналитический обзор НИР, выполненных в учреждениях здравоохранения Российской Федерации по проблемам лазерной медицины в рамках Научного совета по лазерной медицине в 2011г. // Лазерная медицина. – 2011. – Т.17, в.1. – С. 59 – 63.
7. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. / под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2009. – Т. 20. – № 3 (77). – Прил. 1. – 158 с.
8. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012. – 2014. – М.: Издательская группа РОНЦ. – 226с.
9. Дремова Е.Е., Гейнц А.В. Диагностика и лечение кератозов кожи // Лазерная медицина. – 2015. – Т.19, в.1. – С. 5 – 8.
10. Казанцева К.В., Молочков А.В., Молочков В.А., Сухова Т.Е., Прокофьев А.А., Каприн А.Д., Галкин В.Н., Иванов С. А., Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В. Саркома Капоши: патогенез, клиника, диагностика и современные принципы лечения // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015. Т. 18, № 1. С. 7 – 15.
11. Каплан М.А., Романко Ю.С. Лазерная фотодинамическая терапия (обзор, состояние проблемы и перспективы) // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2004. № 1. С. 43 – 48.
12. Каплан М.А., Капинус В.Н., Попучиев В.В., Романко Ю.С., Ярославцева – Исаева Е.В., Спиченкова И.С., Шубина А.М., Боргуль О.В., Горанская Е.В. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы // Радиация и риск. – 2013. – Т. 22, № 3. – С. 115 – 123.
13. Караков К.Г., Хачатурян Э.Э., Сеираниду З.А. Опыт клинического применения лазерной фотодинамической системы в стоматологии // Пародонтология. – 2012. – № 1. – С. 61 – 63.
14. Кацалап С. Н., Романко Ю.С. Выбор варианта фотодинамической терапии рецидивной базалиомы // Вестник эстетической медицины. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 44 – 48.
15. Корнев С. В., Романко Ю.С. Возможности фотодинамической терапии при раке вульвы // Современные техно-

логии акушерства и гинекологии в решении проблем демографической безопасности: сб. научн. трудов. Калининград, 2014. – С. 72 – 76.

16. Кузнецов В.В. Применение лазерных технологий в отечественной дерматоонкологии (обзор литературы)//Радиация и риск. – 2015. – Т.24, № 1. – 132 – 144.

17. Красновский А.А. Фотодинамическое действие и синглетный кислород// Биофизика. – 2004. – Т.49, в.2. – С. 305 – 321.

18. Крюков А.И., Лапченко А.С., Гуров А.В., Кучеров А.Г., Ордер Р.Я. Современные возможности применения антимикробной ФДТ в оториноларингологии// Лазерная медицина. – 2014. – Т.18, в.1. – С. 39 – 41.

19. Лихачева П.Д., Лихачева Е.В., Пономарев Г.В. Опыт применения фотодинамической терапии ряда ЛОР – заболеваний у пациентов, инфицированных лимфотропными герпесами// Росс. биотерапевт. журнал. РОНЦ Блохина. – 2013. – Т.12(2). – С. 54 – 55.

20. Медяник И.А., Карякин Н.Н., Дыдыкин А.В., Фраерман А.П. Первый опыт применения фотодинамической терапии в комплексном лечении злокачественных опухолей головного мозга// Лазерная медицина. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 49 – 52.

21. Петровский В.Ю., Титова В.А. Фотодинамическая терапия в лечении первичного рецидивного рака кожи// Лазерная медицина. – 2012. – Т.16, в.3. – С. 11 – 13.

22. Романко Ю.С., Каплан М.А., Попучиев В.В., Молочков В.А., Сухова Т.Е., Третьякова Б.И., Таранец Т.А. Базально – клеточный рак кожи: проблемы лечения и современные аспекты фотодинамической терапии //Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2004. – № 6. – С. 6 – 10.

23. Романко Ю.С., Цыб А.Ф., Каплан М.А., Попучиев В.В. Зависимость противоопухолевой эффективности фотодинамической терапии от плотности световой энергии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – Т. 139, № 4. – С. 456 – 461.

24. Романко Ю.С., Корнев С. В., Попучиев В.В., Вайсбейн И.З., Сухова Т.Е. Основы фотодинамической терапии. Калининград, 2010. – 136 с.

25. Романко Ю.С., Цыб М.А., Каплан М.А., Попучиев В.В. Влияние фотодинамической терапии фотодитазином на морфофункциональные характеристики саркомы М – 1 // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – Т. 138, № 12. – С. 658 – 664.

26. Петровский В.Ю., Титова И.А. Фотодинамическая терапия в лечении первичного и рецидивирующего рака кожи// Лазерная медицина. – 2012. – Т. 16, № 3. – С. 11 – 13.

27. Проллиферативные заболевания кожи / Под ред. В.И.Шумского. – М.:МОНИКИ, 2006. – С. 23 – 25.

28. Странадко Е.Ф. Исторический очерк развития фотодинамической терапии //Лазерная медицина. – 2002. – Т. 6, № 1. – С. 4 – 8.

29. Странадко Е.Ф., Рябов М.В., Волкова Н.Н. Фотодинамическая терапия местно – распространенного базально – клеточного рака кожи //Лазерная медицина. – 2002. – Т. 6, № 1. – С. 18 – 23.

30. Странадко Е.Ф., Рябов М.В. Двадцатилетний опыт фотодинамической терапии рака кожи // Лазерная медицина. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 19 – 25.

31. Странадко Е.Ф. Основные этапы развития и современное состояние фотодинамической терапии в России // Лазерная медицина. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 4 – 14.

32. Странадко Е.Ф., Титова В.А., Петровский В.Ю. Фотодинамическая терапия: полимодальные программы лечения рака различных локализаций // Лазерная медицина. – 2012. – Т. 16, № 3. – С. 4 – 6.

33. Странадко Е.Ф., Каменская В.Н. Фотодинамическая терапия: наукометрическое исследование //Лазерная медицина. – 2013. –Т.17, № 2. – С. 44 – 49.

34. Сухова Т.Е., Романко Ю.С., Молочков А.В., Третьякова Е.И. К топической фотодинамической терапии базально – клеточного рака кожи //Актуальные вопросы дермато-венерологии и дерматоонколо – гии: сб. научн. трудов. – М., 2011. – С. 60 – 65.

35. Сухова Т.Е., Романко Ю.С., Ярославцева – Исаева Е.В., Корнев С.В., Прокофьев А.А. Внутритканевой вариант введения фотосенсибилизатора при фотодинамической терапии базально – клеточного рака кожи (сообщение 1) //Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2010. – № 2. – С. 4 – 10.

36. Сухова Т.Е., Молочков В.А., Романко Ю.С., Матвеева О.В., Решетников А.В. Лечение базально – клеточного рака кожи на современном этапе //Альманах клинической медицины. – 2008. – № 18. – С. 14 – 21.

37. Сухова Т.Е., Романко Ю.С., Матвеева О.В. Фотодинамическая терапия базально – клеточного рака кожи с локальным применением радахлорина //Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2008. – № 4. – С. 41 – 44.

38. Титова В.А., Петровский В.Ю. и др. Фотодинамическая терапия в многокомпонентных программах лечения злокачественных новообразований//Рос. биотерапевт. журнал. – 2008. – № 1. – С. 23 – 27.

39. Филоненко Е.В., Окушко А.Н., Сухин Д.Г. – Фотодинамическая терапия в сочетании с лазерной гипертермией больных с узловыми формами злокачественных опухолей кожи / – Материалы XI Всероссийской конференции молодых учёных «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии»// Онкохирургия. – 2011. – Т. 34. – С. 48.

40. Филоненко Е.В. Физические методы в лечении больных раком кожи //Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2012. – № 2(8). – С. 100 – 105.

41. Цыб А.Ф., Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В. Фотодинамическая терапия. – М.: МИА, 2009. – 195 с.

42. Чиссов В.И. и др. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). – 2013. – М.:ФГБУ МНИОИ им.П.А.Герцена. – 7с

43. Ягудаев Д.М., Енгай В.А., Алферов А.С., Айвазян Д.Р., Пурцхванидзе В.А. Фотодинамическая терапия как органосохраняющий метод лечения рака полового члена//Лазерная медицина. – 2015. – Т.19, в.1. – С. 37 – 39.

44. Якубовская Р.И., Кармакова Т.А., Морозова Н.Б., Панкратов А.А., Соколов В.В., Чиссов В.И., Феофанов А.В., Лукьянец Е.А., Миронов А.Ф. Возможности управления эффектами ФДТ //Российский биотерапевтический журнал. 2004. Т. 3, № 2. С. 60.

45. Ackroyd R., Kelly C., Brown N., Reed M. The history of photodetection and photodynamic therapy// Photochem. Photobiol. – 2001. – Vol.74/ – P.656 – 669.

46. Basset – Seguin N., Baumann Conzett K., Gerritsen M.J. et al. Photodynamic Therapy for actinic keratosis in organ transplantant patients//J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2013. – Vol.27(1). – P.57 – 66.

47. Blume J.E., Oseroff A.R. Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy for skin cancer//Dermatologic Clinics. – 2007. – Vol. 25(1). – P.5 – 14.

48. Braathen Lasse R., Szeimies Rolf M., Basset Seguin N. et al. Guidelines on the use of photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer: Aninternational consensus. J Am Acad Dermatol. – 2007. – v. 56. – P. 125–43.

49. Dragieva C., Hafner J., Dummer R. et al. Topical photodynamic therapy in the treatment of actinic keratoses and Bowen's disease in transplant recipients.//Transplantation . – 2004. – v.77. – P. 115–21.

50. Dirschka T., Radny P., Dominicus R. et al. Photodynamic therapy with BF – 200 ALA for the treatment of actinic keratoses: results of a multicentre, randomized, observer – blind phase III study in comparison with registered methyl – 5 – aminolevulinic acid cream and placebo// Br. J. Dermatol. – 2012. – № 166. – P. 137–46.

51. Ericson M.B., Wennberg A.M., Larkö O. Review of photodynamic therapy in actinic keratosis and basal cell carcinoma//*Ther Clin Risk cManag.* – 2008. – Vol.4(1). – P.1–9.
52. Foweley C., Novikov N., McHale A.P. et al. Extending the tissue penetration capability of conventional photosensitizers: a carbon quantum dotprotoporphyrin X1 conjugate for use in two – photon excited photodynamic therapy//*Chem. Commun. (Camb).* – 2013. – Vol.49(49). – P.8934 – 6.
53. Fritsch C.J., Ruzicka T. Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy in dermatology from experimental state to clinic standard methods *Envtl.Path, Tox & Oncol* 2006; 25; 425–39.
54. Ge J., Lan M., Zhou B. et al. A grapheme quantum dot photodynamic therapy agent with high singlet oxygen generation//*Nat Commun.* – 2014. – Aug.8 (5). – 4596.doi:10.1038/ncomms5596.
55. Gholam P., Kroehl V., Enk A.H. Dermatology life quality index and side effects after topical photodynamic therapy of actinic keratosis// *Dermatology (Basel).* – 2013. – Vol.226(3). – P.253 – 9.
56. Goldberg D.J. Photodynamic therapy in skin rejuvenation//*Clinics in Dermatology.* – 2008. – Vol.26(6). – P.608 – 613.
57. Gu Z., Yan L., Tian G et al. Resent advances in desing and fabrication of upconversion nanoparticles and their safe theranostic applications//*Adv Mater.* – 2013. – Vol.25(28). – P. 3758 – 79.
58. Ibbotson S.H., Ferguson J. Ambulatory photodynamic therapy using low irradiance inorganic light – emitting diodes for the treatment of nonmelanoma skin cancer: an open study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* – 2012. – v. 28 P.235 – 9.
59. Hamdoon Z., Jerjes W., Upile T., Hopper C. Optical coherence tomography – guided photodynamic therapy for skin cancer: case study//*Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* – 2011. – Vol.(1). – P.49 – 52.
60. Lam M., Oleinick N.L., Nieminen A.L. Photodynamic therapy – induced apoptosis in epidermoid carcinoma cells. Reactive oxygen species and mitochondrial inner membrane permeabilization //*J. Biol. Chem.* 2001. – Vol.276, Issue 50. – P. 47379 – 47386.
61. Lilge L., Portnoy M., Wilson B.C. Apoptosis induced in vivo by photodynamic therapy in normal brain and intracranial tumor tissue //*Br. J. Cancer.* – 2000. – Vol.83, № 8. – P. 1110 – 1117.
62. Morton C.A., Szeimis R. – M., Sidoroff A., Braathen L.R. European guidelines for topical photodynamic therapy part 2: emerging indications – field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses// *JEADV.* – 2013. – Vol.27. – P.672 – 679.
63. Morton C.A., Birnie A.J., Edy D.J. British Association of dermatologists guidelines for the management of squamous cell carcinoma in situ (Bowen ‘s disease)//*J Dermatol.* – 2014. – Vol.170. – P.245 – 60.
64. Morton C.A., Szeimis R. – M., Braathen L.R. Новая информация о точечной ФДТ в лечении рака кожи//*Вест. Дерматологии и венерологии* – 2014. – № 6. – С. 35 – 46.
65. Nowis D., Makowski M., Stoklosa T. et al. Direct tumor damage mechanisms of photodynamic therapy //*Acta Biochimica Polonica.* – 2005. Vol.52, № 2. – P. 339 – 352.
66. Ogawa K., Kobuke Y. Cell – specific and pH – activatable rubyrin – loaded nanoparticles for highly selective near – infrared photodynamic therapy against cancer//*Biomed Res Int.* – 2013. – P.125658 – 8.
67. Oleinick N., Morris R., Belichenko I. The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why, and how // *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2002. – V.I. – P. 1 – 21.
68. Samia A.C., Dayal S., Burda C. Two – photon photodynamic therapy by water – soluble self – assembled conjugated porphyrins.//*Photochem Photobiol.* – 2006. – Vol.82(93). – P. 617 – 25.
69. Tian J., Ding L., Xu H.J. et al. Cell – specific and pH – activatable rubyrin – loaded nanoparticles for highly selective near – infrared photodynamic therapy against cancer//*J Am Chem Soc.* – 2013. – Vol.135(50). – P.18850 – 8.
70. Wang C., Cheng L., Liu Z. Upconversion nanoparticles for photodynamic therapy and other cancer therapeutics//*Theranostics.* – 2013. – Vol.3(5). – P.317 – 30.
71. Wang J., Zha Z., Zhu Y. et al. Carbon nanodots featuring efficient FRET for two – photon photodynamic cancer therapy with a low fs laser power density//*Biomaterials.* – 2014. – Vol.35, issue 34. – P.9372 – 9381.
72. Wainwright M. Photoinactivation of viruses//*Photomed Laser Surgery.* – 2009. – Vol.27(920). – P.357 – 363.
73. Weng Y., Dan Z., Qiang L., Qingming L. Monitoring thermally induced blood flow changes of rat mesentery by laser speckle imaging. – 2006. – SPIE 6026, ICO20.
74. Wiegell S.R., Skodt V., Wulf H.C. Daily light – mediated photodynamic therapy of basal cell carcinomas – an explorative study//*JEur Acad Dermatol Venerol.* – 2013. – doi:10.1111/jdv.12076.
75. Willims M.P. et al. Synthesis, photoophysical, electrochemical, tumor – imaging, and phototherapeutic properties of puepurinimide – N – substituted cyanine dyes joined with variable lengths of linkers//*Bioconjug.Chem.* – 2011. – Vol.22(11). – P. 2283 – 95.
76. Zakharova S.D., Ivanov A.V. Light – oxygen effect as a physical mechanism for activation of biosystems by quasi – monochromatic light (a review)//*Biophysics.* – 2005. – Vol.50(1). – P.64 – 83.