

ФОТОДИТАЗИН И АЛАСЕНС В ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ ОНКОЗАБОЛЕВАНИЙ

Д.М. Пыхтеев

Лаборатория «Appelhans Laser Lab»,
65028, Украина. г. Одесса, ул. Черноморского казачества, 66/2,
тел.: 8(096) 369-30-08;
Одесский государственный медицинский университет,
65082, Украина, г. Одесса, Валиховский переулок, 2,
тел.: 8(048)223-33-24

УДК: 547.979+547.295+544.174.2+615.931

В статье обсуждается возможность использования феофорбида еб («Фотодитазин») и 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) в фотодинамической терапии и фотодинамической диагностике опухолей. Приведены результаты изучения спектрально-люминесцентного поведения этих соединений в буферных растворах, суспензиях фибробластов и клеток спонтанной опухоли молочной железы мышей линии ICR. Показано различие спектрально-люминесцентных характеристик для изучаемых соединений в разных условиях эксперимента.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотодинамическая диагностика, феофорбид еб, 5-аминолевулиновая кислота

Введение

На сегодняшний день традиционные методы лечения ряда неопластических заболеваний не в состоянии полностью удовлетворить требованиям клинической практики, несмотря на последние достижения в хирургии, наличие множества средств и способов химиотерапии, использование современной техники и протоколов для лучевой терапии. Каждый хорошо зарекомендовавший себя метод имеет свои достоинства, недостатки и ограничения. Это заставляет специалистов всего мира искать новые пути в диагностике и лечении больных с онкопатологией. Относительно новым методом, показавшим положительные результаты в условиях клиники, является метод фотодинамической терапии (ФДТ) [3, 15, 16, 20].

Основным преимуществом ФДТ является то, что это минимально инвазивный органосохраняющий метод лечения, характеризующийся достаточной избирательностью поражения, отсутствием необходимости хирургического вмешательства и риска тяжелых системных осложнений, допускающий многократное повторение, сочетающий в одной процедуре флуоресцентную диагностику и лечебное воздействие. Однако для данного метода характерны ограниченная глубина деструкции опухолевой ткани (обычно до 1,5 см) и ограничения, связанные с топографо-анатомическим расположением опухоли. На сегодняшний день ФДТ показала свою

эффективность в лечении некоторых предраковых состояний и злокачественных опухолей на начальных стадиях, в частности, при раке кожи, преимущественно локализованном на лице, ушных раковинах. Также доказана эффективность метода при раке легкого, пищевода, мочевого пузыря, гинекологических неоплазиях, опухолях головного мозга.

Метод ФДТ основан на генерации синглетного кислорода в результате фотохимических реакций, происходящих в опухоли под действием энергии излучения видимого диапазона. Синглетный кислород, образующийся в результате взаимодействия фотосенсибилизирующих агентов (ФА) и квантов света, обладает цитотоксическим действием

В качестве основного механизма ФДТ предполагают поглощение фотонов молекулами ФА, после чего последние переходят в возбужденное состояние [14]. Молекула (донор), поглотившая квант света, может без всякого излучения передать эту избыточную энергию другой молекуле (акцептору). Если при подобном переносе энергии в молекуле донора происходит переход $S_1 \rightarrow S_0$, а в молекуле акцептора $S_0 \rightarrow S_1$, то такой перенос энергии называют синглет-синглетным. Он может осуществляться на расстояния до 10 нм (в то время как другие виды переноса происходят на гораздо более близких расстояниях – обычно менее 1 нм) [2]. В качестве акцепторов в методе ФДТ используются молекулы кислорода, при этом фотохимическая схема имеет следующий вид (рис. 1).

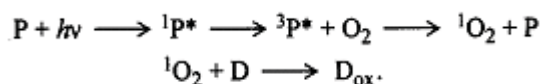


Рис. 1. Фотохимическая схема генерации синглетного кислорода: P, 1P , 3P – молекулы фотосенсибилизатора в основном, синглетном и триплетном состояниях, соответственно; D – субстрат фотоокисления.

Видно, что в данном случае имеет место триплет-синглетный безызлучательный перенос энергии на молекулу кислорода [13]. Образующийся синглетный кислород обладает чрезвычайно высокой химической активностью, интенсивно реагирует с липидами и белками органелл и мембран клеток, разрушая их. Одновременно происходит и окисление собственно молекул фотосенсибилизатора, что приводит к понижению его концентрации в облучаемых тканях. Такой процесс называют «фотобличингом».

Причины того, что фотодинамические реакции преимущественно определяются именно триплетными молекулами фотосенсибилизаторов (3P), хорошо рассмотрены в работах А.Н. Теренина [8] (рис. 2).

Квантовый выход образования (3P) у красителей, обладающих фотодинамическим эффектом, составляет не менее 0,2, а время жизни – на 4-6 порядков величины больше, чем время жизни возбужденного синглетного состояния фотосенсибилизаторов (1P). В связи с этим, при случайном характере взаимодействия (P) с субстратом окисления (СО) высокий квантовый выход первичной фотореакции триплетного состояния (3P) фотосенсибилизатора с субстратом достигается при концентрации СО на 4-5 порядков меньше, чем у фотореакции синглетного состояния (1P) с субстратом фотоокисления.

Кинетический анализ показывает, что в растворах порфиринов при скорости реакции между синглетным состоянием фотосенсибилизатора (1P) и СО, контролируемой диффузией, 10% квантовый выход достигается при концентрации субстрата больше чем 1 мМ, что должно сопровождаться 10% тушением флуоресценции красителей. При этом время жизни первичных фотопродуктов настолько мало, что они, как правило, быстро рекомбинируют с образованием исходных компонентов фотосенсибилизатора и СО без образования

долгоживущих фотопродуктов [8]. При реакции (3P) с СО аналогичный квантовый выход достигается при равновесной концентрации СО больше или равной 0,01 мМ, и тушение флуоресценции не наблюдается.

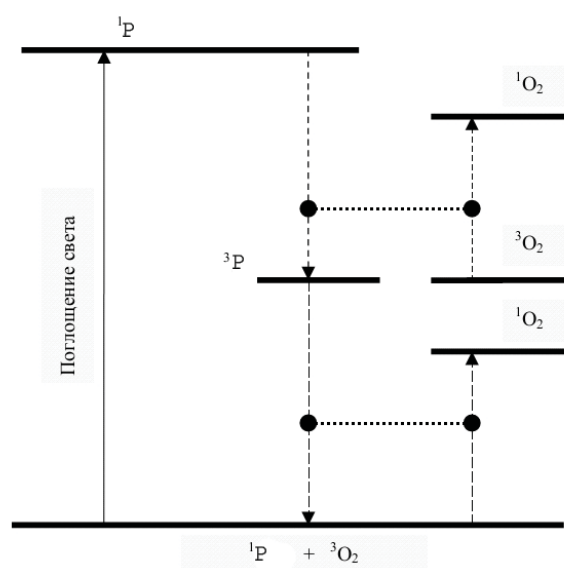


Рис. 2. Энергетическая схема механизмов генерации синглетного кислорода синглетным и триплетным состояниями красителей (механизмы Теренина). Горизонтальные прерывистые линии показывают, что дезактивация соответствующего возбужденного состояния красителя сопряжена с переходом кислорода в возбужденное состояние.

Как было показано рядом авторов, в результате проведения ФДТ в облучаемой опухоли наблюдаются следующие эффекты: гибель опухолевых клеток и их апоптоз; нарушение микроциркуляции крови в результате повреждения клеток эндотелия сосудов, что приводит к тромбозу и васкулярному стазу; развитие воспалительной реакции, сопровождаемое повышением содержания макрофагов и миелоидных клеток, которые стимулируют

выработку противоопухолевых антигенов [10, 18].

Основным критерием повышения эффективности ФДТ является вопрос о селективности накопления ФА в здоровой и пораженной ткани. После введения фотосенсибилизатора происходит его накопление во всех тканях организма. Однако, как было показано в ряде работ, ткани, подвергшиеся неопластическим превращениям, способны накапливать ФА во много раз больше, чем здоровые [11].

Сегодня доказано, что транспорт сенсибилизатора к клетке осуществляется в основном за счет сывороточных белков – альбуминов, глобулинов, липопротеидов. Методами флуоресцентной микроскопии было показано, что основными местами локализации ФА в клетке являются мембранные структуры (плазматическая мембрана, мембраны митохондрий, оболочки ядра) [12].

Целью настоящей работы явилось изучение спектрально-люминесцентных особенностей поведения коммерческих препаратов феофорбида еб («Фотодитазин») и 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК, в России выпускается под названием «Аласенс») в водных растворах, а также в клеточной суспензии фибробластов костного мозга мыши и клеток культуры спонтанной опухоли молочной железы мышей линии ICR.

Материалы и методы

Препарат феофорбид еб был выделен методом колоночной хроматографии на Al_2O_3 III степени активности из коммерческого препарата «Фотодитазин» производства ООО «Научно-экспериментальное производство «Микрохирургия глаза» (Россия). 5-аминолевулиновая кислота – коммерческий продукт компании «Mergck», дополнительно очищенный хроматографически.

Электронные спектры поглощения (ЭСП) регистрировали на спектрофотометре «Specord M-40», а спектры флуоресценции – на спектрометре «Solar CM 3202» (Беларусь).

Рабочие растворы феофорбида еб готовили в конечной концентрации 50 мг/мл на «трис-буфере» с рН 7,4, а растворы 5-АЛК – в конечной концентрации 8 г/л на «трис-буфере» с рН 7,4 для изучения ЭСП и в концентрации 1 г/л для изучения спектров флуоресценции, на том же буферном растворе. Для изучения спектрально-люминесцентных свойств феофорбида еб в суспензии

фибробластов костного мозга мыши использовали конечную концентрацию 0,5 мг/мл приготовленного на растворе Хэнкса без фенолового красного, а для 5-АЛК в культуре клеток использовали конечную концентрацию 5 мМоль/л в среде DMEM также без фенолового красного.

Фибробласты выделяли из костного мозга бедренных костей мышей линии ICR, помещали в солевой раствор Хэнкса, не содержащий ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} , с конечным содержанием антибиотиков (пенициллин – стрептомицин сульфат) 20 Ед и 5×10^{-5} г соответственно. Затем суспендировали и дважды центрифугировали в среде 199. После чего осадок центрифугировали в градиенте «Перколла» (с плотностями 1,065-1,073), снимали средний слой, который разбавляли средой DMEM, содержащей 10% FBS. Затем проводили еще две серии центрифугирования в среде DMEM, содержащей 10% FBS. Полученный осадок ресуспендировали в 1 мл среды DMEM/F12, содержащей 10% FBS и антибиотики пенициллин (0,2 Ед/мл), стрептомицин сульфат (5×10^{-6} г/мл), в соотношении 1:1. Плотность посева составила $6,58 \times 10^4$ /см². Инкубировали при 37°C с содержанием в газовой фазе 5% CO_2 и 95% влажности.

Первую замену среды на аналогичную по составу, содержащую основной фактор роста фибробластов в конечной концентрации 25 нг/мл, производили через 24 часа культивирования.

По окончании культивирования снимали монослой клеток раствором трипсин-ЭДТА. Осадок ресуспендировали в 1 мл среды DMEM без сыворотки, разбавляли до 3 мл этой же средой и подсчитывали в гематоцитометре Ньюбауэра количество клеток.

Опухолевые клетки выделяли из молочных желез мышей линии ICR 8-10 месячного возраста, у которых гистологически верифицирована спонтанная опухоль молочной железы – аденокарцинома. Выделенные опухолевидные образования промывали в 0,9% физрастворе, помещали в гомогенизатор Потера и мягко гомогенизировали в солевом растворе Хэнкса, не содержащем ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} , с конечным содержанием антибиотиков (пенициллин – стрептомицин сульфат) 20 Ед и 5×10^{-5} г соответственно. По окончании гомогенизации ткань обрабатывали раствором трипсин-ЭДТА в течение 30 мин

инкубирования при температуре 37°C и центрифугировали. Полученный осадок ресуспендировали в 1 мл среды DMEM без сыворотки.

Результаты исследования и их обсуждение

Предварительными исследованиями было установлено, что в интервале рН 4-10 («трис-буфер») спектрально-люминесцентные свойства изучаемых соединений практически не изменяются.

Спектры поглощения феофорбида е6 в видимой области спектра характеризуются наличием широкого плато в интервале длин волн $\lambda = 478-594$ нм, с небольшим возвыше-

нием в области 531 нм, а также явно выраженного пика с $\lambda = 646$ нм и высокоинтенсивной полосы Core с $\lambda = 402$ нм, характерной для всех порфиринов [1].

Спектры поглощения 5-АЛК существенно отличаются от вышеописанных спектров поглощения феофорбида е6. Весь спектр сдвинут в коротковолновую область и характеризуется наличием узкой интенсивной полосы с $\lambda_{\text{max}} = 224$ нм и более длинноволново расположенной полосой $\lambda_{\text{max}} = 280$ нм. Во всем видимом диапазоне в ЭСП 5-АЛК полос поглощения не наблюдается (рис. 3).

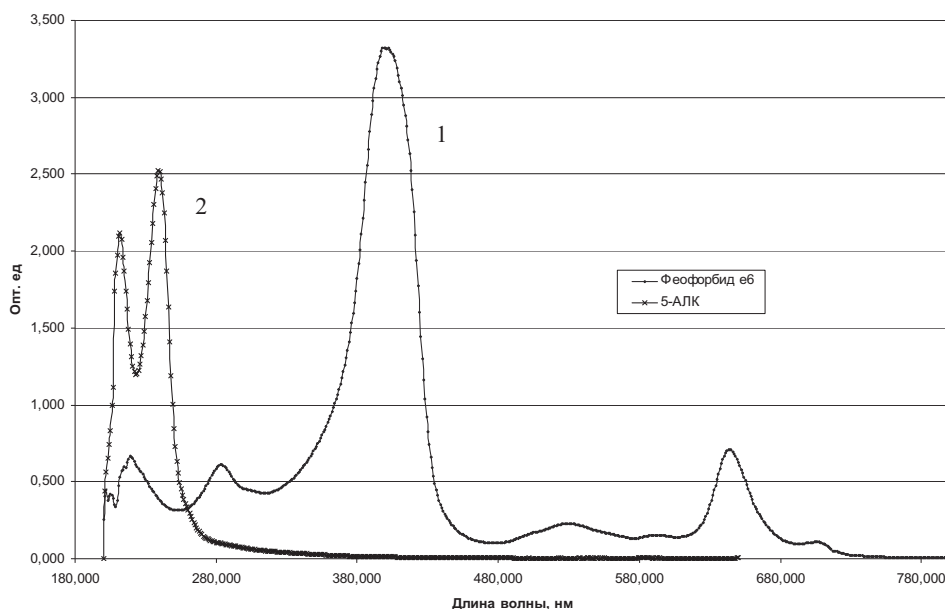


Рис. 3. Электронные спектры поглощения препарата феофорбид е6 и 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) в растворе «трис-буфер» рН 7,4, толщина кюветы 1 см. 1 – феофорбит е6, 2 – 5-АЛК.

Спектры флуоресценции феофорбида е6 характеризуются тем, что от ближнего ультрафиолета (УФ) до красной области спектра эмиссии не наблюдается. И только в красной части спектра присутствует полоса люминесценции с $\lambda_{\text{max}} = 660$ нм, переходящая в области 690-700 нм в плато, которое продолжается до 730 нм и плавно исчезает при подходе к инфракрасной (ИК) области (рис. 4).

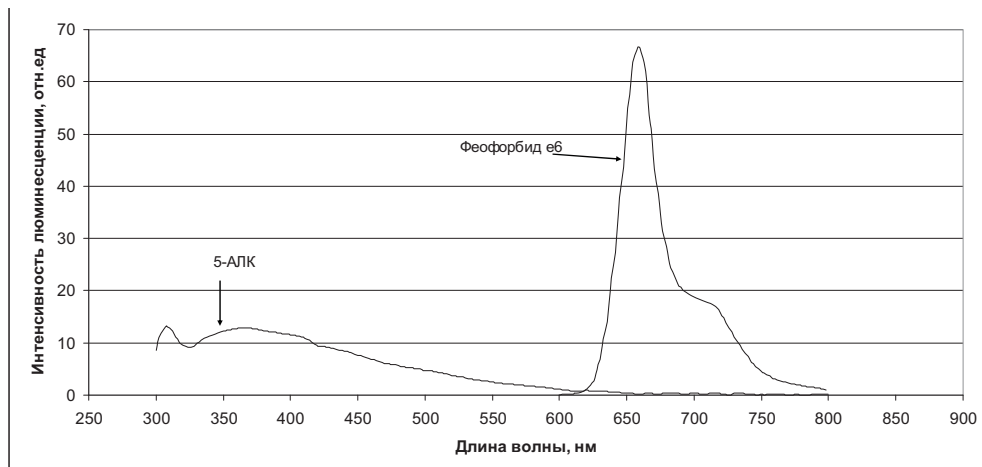


Рис. 4. Спектры флуоресценции препаратов феофорбид е6 и 5-АЛК в растворе «трис-буфера» рН 7,4.

Относительно 5-АЛК необходимо отметить, что в видимой области спектра люминесценции ее растворов не наблюдается, при возбуждении в максимуме поглощения по данным ЭСП. Наблюдаемый пик с $\lambda_{\text{max}} = 308$ нм соответствует рамановскому рассеянию молекул воды. Диффузная малоструктурированная полоса с $\lambda_{\text{max}} = 368$ нм довольно круто снижается к красной области спектра, что объясняет видимое глазом слабое бело-голубое свечение растворов 5-АЛК при облучении их ртутно-кварцевой лампой с УФ фильтром (рис. 4).

Спектры люминесценции феофорбида е6 в суспензии фибробластов практически идентичны исходным спектрам, в буферном растворе. Отличие спектров люминесценции феофорбида е6 в суспензии фибробластов и в суспензии опухолевых клеток заключается в том, что интенсивность сигнала возрастает почти в 2 раза и наблюдается сдвиг полосы в красной области спектрального диапазона с $\lambda_{\text{max}} = 662$ нм для суспензии фибробластов. В суспензии клеток опухоли молочной железы характер спектра не меняется, однако происходит смещение максимума люминесценции в более дальнюю красную область ($\lambda_{\text{max}} = 665$ нм) (рис. 5).

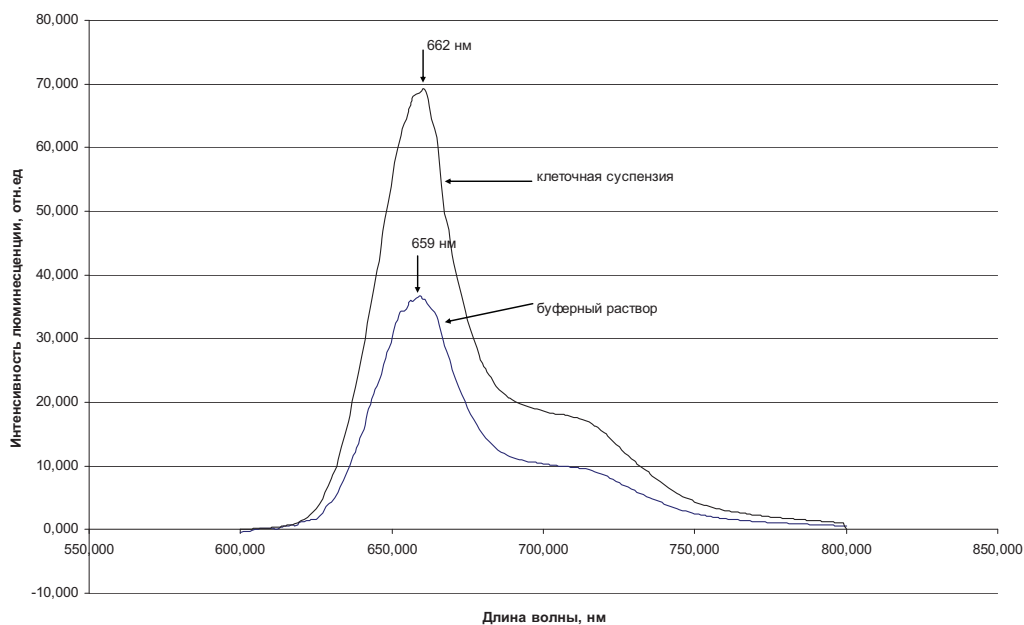


Рис. 5. Спектры флуоресценции препарата феофорбида е6 в водном буферном растворе и клеточной суспензии фибробластов и клеток опухоли молочной железы. $\lambda_{\text{возб}} = 402$ нм.

Рассматривая динамический процесс состояния системы феофорбид еб – суспензия фибробластов, или феофорбид – суспензия клеток опухоли молочной железы можно отметить, что при стоянии этих систем в условиях CO₂ инкубатора без облучения, с периодическим (через 1 час) измерением спектров люминесценции,

наблюдается увеличение интенсивности люминесцентного сигнала, без изменения общего характера спектральной кривой. Динамика накопления интенсивности люминесценции достаточно точно описывается полиномом третьей степени (общее время наблюдения составило 6 часов) (рис. 6).

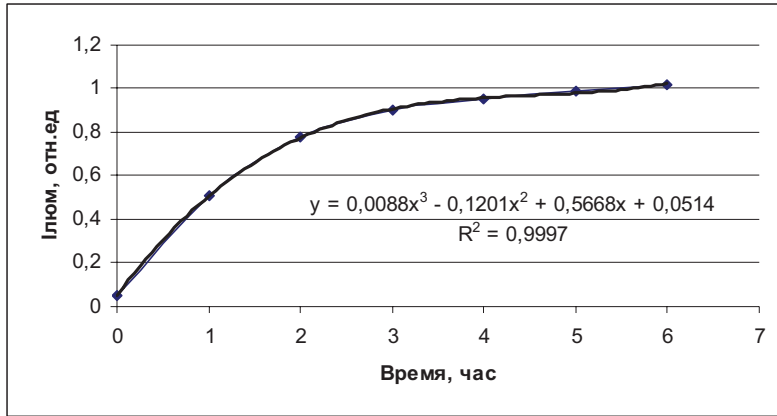


Рис. 6. Динамика накопления препарата феофорбид еб в суспензии опухолевых клеток по данным флуоресцентных измерений.

В то же время при исследовании динамического процесса состояния системы 5-АЛК – суспензия фибробластов или 5-АЛК – суспензия клеток опухоли молочной железы можно отметить, что при стоянии этих систем в условиях CO₂ инкубатора без

облучения, с периодическим (через 1 час) измерением спектров люминесценции наблюдается появление дополнительных полос в видимой части спектра, характерных для спектров протопорфиринового типа (рис. 7) [1]

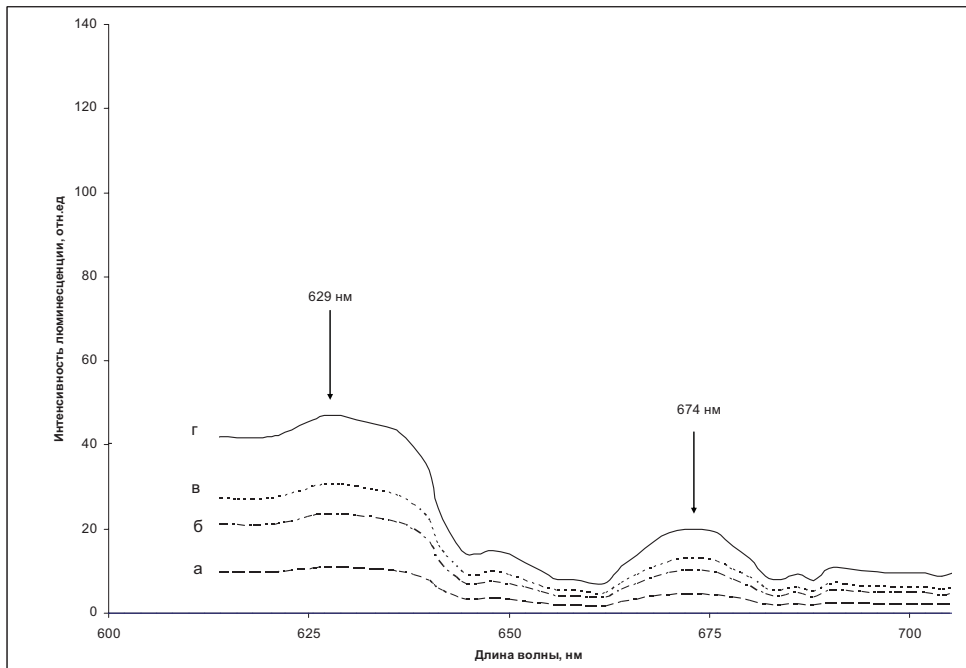


Рис. 7. Спектры флуоресценции 5-АЛК в клеточной суспензии фибробластов: а – 1 час инкубации, б – 3 часа инкубации, в – 6 часов инкубации, г – 8 часов инкубации. $\lambda_{\text{возб}} = 450 \text{ нм}$.

Как видно из представленных спектрограмм, для суспензии фибробластов спектры флуоресценции характеризуются невысокой интенсивностью, диффузным характером спектральных полос. В коротковолновой части исследуемого спектрального диапазона наблюдается плохо разрешенная диффузная полоса флуоресценции с максимумом при $\lambda = 629$ нм, выраженная только в случае длительной инкубации клеток в растворе 5-АЛК. В случае меньшего времени инкубации эта полоса больше напоминает плато без выраженного максимума. В более длинноволновой части наблюдается плохо выраженная диффузная полоса в области 650 нм, наиболее выраженная для большего времени инкубации клеток. На краю изучаемого спектрального диапазона наблюдается плато в районе 660-680 нм, также без явно выраженного максимума. Общим для всех представленных спектрограмм является увеличение интенсивности люминесцентного сигнала по мере увеличения времени инкубации изучаемого соединения с суспензией фибробластов.

В то же время инкубация клеток опухолевой природы с 5-АЛК приводит к появлению в спектрах флуоресценции выраженных полос люминесценции изу-

чаемой суспензии. В целом, они характеризуются как двухполосные. Через 1 час инкубации в спектрах заметно появление полосы с $\lambda_{\text{макс}} = 626$ нм и небольшой полосы с $\lambda_{\text{макс}} = 670$ нм (рис. 8, а). При увеличении времени инкубации спектр люминесценции суспензии становится более структурированным, полосы с $\lambda_{\text{макс}} = 626$ нм и $\lambda_{\text{макс}} = 670$ нм значительно возрастают по интенсивности (рис. 8, б). Через 4 часа инкубации изучаемой суспензии в спектрах флуоресценции происходят изменения: интенсивность люминесценции возрастает, максимум первой полосы флуоресценции смещается bathochromно ($\Delta\lambda = 4$ нм), на нем появляется короткое плечо слева, вторая полоса также смещена bathochromно (рис. 8, в). При увеличении времени инкубации интенсивность полос спектров люминесценции суспензии еще более возрастает, bathochromный сдвиг первой полосы еще больше увеличивается ($\Delta\lambda = 10$ нм), она становится диффузной, гипсохромное плечо более выражено и также сдвинуто bathochromно. Максимум второй полосы флуоресценции сдвинут в длинноволновую область с максимумом $\lambda_{\text{макс}} = 676$ нм ($\Delta\lambda = 6$ нм, рис. 8, г).

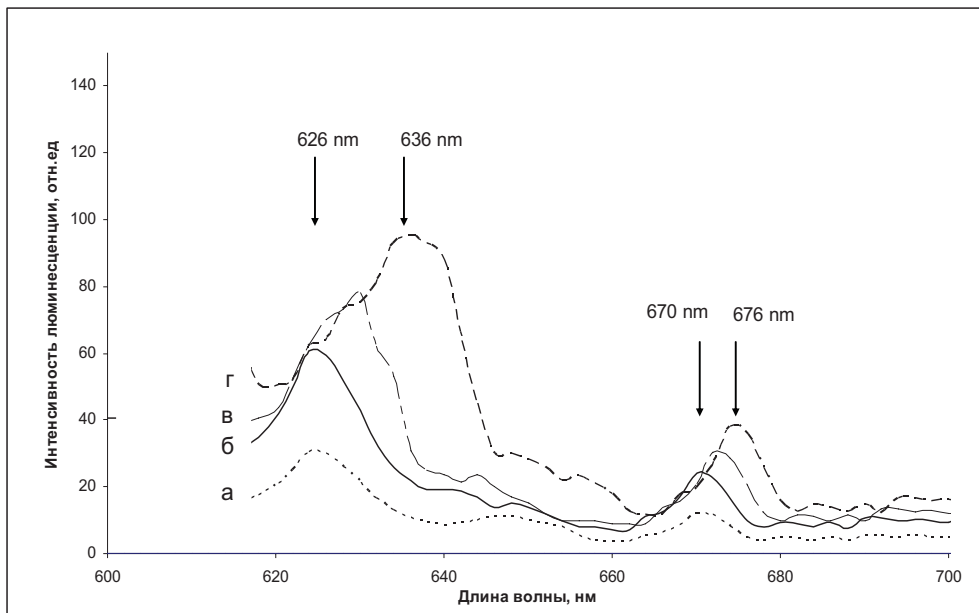


Рис. 8. Спектры флуоресценции 5-АЛК в суспензии клеток опухоли молочной железы: а – 1 час инкубации, б – 3 часа инкубации, в – 4 часов инкубации, г – 6 часов инкубации. $\lambda_{\text{возб}} = 450$ нм.

При возбуждении люминесценции феофорбида еб на длине волны полосы Сорс наблюдается флуоресценция с максимумом $\lambda_{\text{макс}} = 660$ нм. Форма спектров флуоресценции данного препарата как в водном буферном растворе, так и в клеточных суспензиях практически идентичны. Наблюдающееся повышение интенсивности флуоресценции в растворах клеточных суспензий можно объяснить накоплением данного препарата в клетках, что приводит к увеличению его парциальной концентрации в единице объема. С учетом того, что цитоплазма является более концентрированной средой, чем буферные растворы, такое увеличение интенсивности люминесценции является закономерным.

Батохромные сдвиги, наблюдаемые в клеточных суспензиях, по-видимому, являются следствием процессов дезагрегации молекул феофорбида еб в цитоплазме. Тем более что для порфиринов ранее было показано изменение спектральных характеристик в мицеллярных средах [4], которое связано с диссоциацией аддуктов порфиринов, замещенных по мезо-положению в растворах Тритона X-100. Мицеллярные растворы по своим физико-химическим свойствам напоминают клеточные мембраны, поэтому допущение о диссоциации аддуктов в данном случае является правдоподобным. Увеличение интенсивности люминесцентного сигнала при увеличении времени инкубации клеточных суспензий с феофорбидом еб можно объяснить динамикой накопления данного препарата в клетке, что подтверждается спектральными данными: большее время инкубации – большая интенсивность люминесценции. Лимитирующей стадией в данном случае является трансмембранный перенос красителя в клетку, а также процесс концентрационного тушения накопленного порфирина в клетке (интервал 3-6 часов, рис. 6).

Люминесценции 5-АЛК в растворах не наблюдается. Однако при исследовании системы 5-АЛК – клеточная суспензия фибробластов отмечается появление слабой флуоресценции, которая возрастает при увеличении времени инкубации. Как известно [6, 19], 5-аминолевулиновая кислота – предшественница всех порфиринов. 5-АЛК через ряд стадий превращается в протопорфирин IX и его комплекс с железом – протогем. Поэтому появление люми-

несценции в ходе инкубации 5-АЛК с клетками вполне закономерно, и наблюдаемый нами сигнал следует отнести к люминесценции биосинтезированного в клетке порфирина. Диффузность полосы 620-645 нм на рис. 8 следует интерпретировать как совокупность люминесцентного сигнала двух форм: свободного протопорфирина IX и протогема. В то же время появление полосы в районе 674 нм может свидетельствовать именно о наличии железного комплекса синтезированного клеткой порфирина, так как спектры металлопорфиринов являются достаточно характерными [7, 9].

При инкубировании 5-АЛК в суспензии опухолевых клеток наблюдается увеличение интенсивности сигналов люминесценции по сравнению с культурой фибробластов. Уже через 1 час спектрограммы изучаемой системы более структурированы, появляются четкие спектральные полосы, которые характеризуют процесс накопления 5-АЛК в клетках и ее внутриклеточный биосинтез в протопорфирин. Однако следует отметить, что уже через 3 часа происходит изменение структуры спектрограммы (рис. 8): батохромный сдвиг обеих полос флуоресценции, появление плеча в коротковолновой части. Это можно объяснить процессом димеризации биосинтезированного протопорфирина и увеличением концентрации внутриклеточного протогема (рис. 8, г).

Таким образом, при культивировании клеточной суспензии фибробластов с феофорбидом еб наблюдается накопление в клетках и, как следствие, увеличение интенсивности люминесцентного сигнала красителя в изучаемой системе. Кривая накопления характеризуется насыщением, что приводит в дальнейшем к возникновению концентрационного тушения флуоресценции накопленного красителя в клетках. Такой же характер поведения данного красителя характерен и для опухолевых клеток, с одним отличием: интенсивность люминесценции в опухолевых клетках больше по сравнению с фибробластами.

При культивировании 5-АЛК в суспензии фибробластов наблюдается накопление в клетках биосинтезированного протопорфирина, однако интенсивность люминесценции остается невысокой. В то же время в опухолевых клетках спектральные изменения

несценции конечных продуктов – протопорфирина и протогема, в этом случае значительно выше и характеризуется более выраженными спектрально-люминесцентными изменениями.

Выводы

Таким образом, с учетом различного механизма дальнейшего поведения попавшего в клетку феофорбида еб и 5-АЛК необходимо предложить и их разное использование в клинической практике. Так, для целей фотодиагностики опухоли следует использовать 5-АЛК, как показавшую более выраженные спектральные изменения в опухолевой ткани по сравнению с фибробластами. Это будет способствовать более четкому определению границ опухолевой ткани посредством изучения записанных спектров люминесценции опухоли, пограничной ткани и предположительно здоровой ткани. Применение 5-АЛК для ФДТ менее целесообразно, так как результатом ее метаболизма в клетке является в том числе и протогем – комплекс железа с протопорфирином. Если предположить, что в железных комплексах протопорфиринов часть энергии возбуждения передается с органической части молекулы на неорганический ион (что равносильно ее рассеянию), то для получения цитотоксического эффекта в этом случае необходимо увеличивать мощность источника возбуждения, используемого для ФДТ [17].

Для целей фотодинамической терапии, более предпочтительным, на наш взгляд, является использование свободного основания порфирина – феофорбида еб. Его спектрально-люминесцентные характеристики и поведение в культуре как опухолевой, так и здоровой ткани более всего соответствуют представлениям о «хорошем фотосенсибилизаторе», высказанным профессором А.Ф. Мироновым [5]. Данный препарат обладает хорошей люминесценцией и растворимостью в водных растворах; имеет высокую селективность накопления в злокачественной ткани и низкий уровень накопления в нормальных тканях; характеризуется наличием интенсивного максимума поглощения в области 646 нм; устойчив при хранении.

Литература

1. Гуринович Г.П. Спектроскопия хлорофилла и родственных соединений / Г.П. Гуринович, А.И. Севченко, К.Н. Соловьев. – Минск: Наука и техника, 1978. – 323 с.
2. Ермолаев В.Л. Безызлучательный перенос энергии электронного возбуждения / В.Л. Ермолаев, Е.Н. Бодунов, Е.Б. Свешников. – Л.: Наука, 1977. – 311 с.
3. Каплан М.А. Фотодитазин – эффективный фотосенсибилизатор для фотодинамической терапии / М.А. Каплан, В.Н. Капинус, Ю.С. Романко // Российский биотерапевтический журнал. – 2004. – Т. 3., № 2. – С. 51.
4. Комплексы иттербия с мезо-тетра-(Зпиридил)-порфирином и его водорастворимым аналогом / Д.М. Пыхтеев, С.В. Водзинский, З.И. Жилина, Н.В. Русакова // Украинский химический журнал. – 1995. – Т.61, №12. – С. 131-135.
5. Миронов А.Ф. Фотодинамическая терапия рака – новый эффективный метод диагностики и лечения злокачественных опухолей // Соросовский образовательный журнал. – 1996. – Т. 2, № 8. – С. 32-40.
6. Миронов А.Ф. Фотосенсибилизаторы на основе порфиринов и родственных соединений // Итоги науки и техники. – М.: ВИНТИ, 1990. – 224 с.
7. Синтез и спектрально-люминесцентные свойства иттербиевых комплексов порфиринов / Водзинский С.В., Жилина З.И., Пыхтеев Д.М., Коровин Ю.В. // Украинский химический журнал. – 1995. – Т.61, №8. – С. 117-121.
8. Теренин А.Н. Фотоника молекул красителей. – Л.: Наука, 1967. – 323 с.
9. Finikova O. Electron transfer in enhanced two-photon-absorbing systems with triplet cores / Finikova O., Troxler T., Senes A. // J Phys. Chem. A. – 2007. – Vol. 111(30). – P. 6977–6990.
10. Fingar V. H. Vascular effects of photodynamic therapy // J. Clin. Laser Med. Surg. – 1996. – Vol. 14, № 5. – P. 323-328.
11. Kawato S. Dynamic structure of lipid bilayers studied by nanosecond fluorescence techniques / S. Kawato, K. Kinosita, A. Ikegami // Biochemistry. – 1977. – Vol. 16. – P. 2319-2324.
12. Kessel D. Mitochondrial photodamage and PDT-induced apoptosis // J. Photochem. Photobiol. B. – 1998. – Vol. 42., № 2. – P. 89–95.
13. Krasnovsky A.A. Singlet molecular oxygen in photobiochemical systems: IR phosphorescence studies // Membr. Cell Biol. – 1998. – Vol. 12 (5). – P. 665-690.
14. MacDonald I.J. Basic principles of photodynamic therapy / I.J. MacDonald, T.J. Dougherty // J. Porphyrin. Phthalocyanines. – 2001. – Vol. 5(2). – P. 105-129.

E.D. Baron, M.D. Scull // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2007. – Vol. 224(3). – P. 290-299.

16. Peyman G.A. Photodynamic therapy for choriocapillaris using tin-ethyl-etio purpurin (SnET2) / G.A. Peyman, D.M. Moshfeghi // Ophthalmic. Surg. Lasers. – 1997. – Vol. 28. – P. 409-417.

17. Photodynamic therapy for treatment of solid tumors – potential and technical challenges / Huang Z., Xu H., Meyers A. and others // Technol Cancer Res Treat. – 2008. – Vol. 7(4). – P. 309-320.

vessels in the rat microcirculation // Radiat. Res. – 1989. – Vol. 119, № 3, – P. 542-552.

19. Rodriguez L. Mechanisms of 5-aminolevulinic acid ester uptake in mammalian cells / L. Rodriguez, A. Batlle, J. MacRobert // British Journal of Pharmacology. – 2006. – V. 147. – P. 825-833.

20. Zheng H. A Review of progress in clinical photodynamic therapy // Technol. Cancer Res. Treat. – 2005. – Vol. 4(3). – P. 283-293

ФОТОДИТАЗИН І АЛАСЕНС У ДІАГНОСТИЦІ ТА ТЕРАПІЇ ОНКОЗАХВОРИЮВАНЬ

Д.М. Пухтєєв

*Лабораторія «Appelhans Laser Lab»,
65028, Україна, м. Одеса, вул. Чорноморського козацтва, 66/2,
тел.: 8(096) 369-30-08;
Одеський державний медичний університет,
65082, Україна, м. Одеса, Валиховський провулок, 2,
тел.: 8(048)223-33-24*

В статті обговорюється можливість використання феофорбиду е6 («Фотодитазин») та 5-амінолевулінової кислоти (5-АЛК) у фотодинамічній терапії та фотодинамічній діагностиці пухлин. Приведені результати вивчення спектрально-люмінесцентної поведінки даних сполук у буферних розчинах, клітинних суспензіях фібробластів і клітин спонтанної пухлини молочної залози мишей лінії ICR. Показана різниця спектрально-люмінесцентних характеристик для сполук, що вивчаються, у різних умовах експерименту.

Ключові слова: фотодинамічна терапія, фотодинамічна діагностика, феофорбід е6, 5-амінолевулінова кислота.

PHOTODYTASIN AND ALOSENCE IN DIAGNOSTIC AND THERAPY OF CANCER

D.M. Pykhtyeyev

*Laboratory «Appelhans Laser Lab»,
65028, Ukraine, Odessa, Chernomorskogo kozachestva Str., 66/2,
tel.: 8(096) 369-30-08;
Odessa State Medical University,
65082, Ukraine, Odessa, Valikhovskiy lane, 2,
tel.: 8(048) 223-33-24*

Possibilities of pheophorbide e6 («Photodytasin») and 5-aminolevulinic acid (5-ALA) usage in photodynamic therapy and photodynamic diagnostic of cancer are being discussed in this article. Results of investigation of spectral luminescence behavior of these compounds in «tris-buffer» solution, cell suspensions of fibroblasts and cells of spontaneous cancer of mice's mammary gland are given. Difference of spectral luminescence characteristic for compounds which are being investigated in different experimental conditions is shown.

Key words: photodynamic therapy, photodynamic diagnostic, pheophorbide e6, 5-aminolevulinic acid.