

УДК 615.831(093.2)(048.8)

ЛАРИСА ІВАНІВНА СІМОНОВА-ПУШКАР, ВІРА ЗАХАРІВНА ГЕРТМАН
ЛАРИСА ВАСИЛІВНА БІЛОГУРОВА*ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків*

ІСТОРІЯ СТАНОВЛЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ ФОТОДИНАМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ У РІЗНИХ ГАЛУЗЯХ МЕДИЦИНИ

В огляді наведено відомості з історії відкриття фотодинамічного ефекту, пошуків фоточутливих сполук, названих згодом фотосенсибілізаторами, висвітлені перші спроби використання методу фотодинамічної терапії в медицині. Розглянуто сучасні уявлення про механізми фотодинамічної дії на живі клітини та інформацію про застосування методу фотодинамічної терапії в різних неонкологічних галузях медицини.

Ключові слова: фотодинамічна терапія, фотосенсибілізатори, механізми дії, застосування в медицині.

Фотодинамічна терапія (ФДТ) — сучасний перспективний метод лікування як онкологічних, так і неонкологічних захворювань. Кількість публікацій у цій галузі збільшується лавиноподібно з кожним роком по всьому світу. ФДТ поєднує в собі елементи радіологічного методу, оскільки включає як обов'язковий компонент джерело неіонізуючого випромінювання, та хіміотерапії — за рахунок використання фотосенсибілізаторів. Від самого початку свого виникнення метод ФДТ застосовувався майже виключно в онкології, але в останні роки він вийшов з цих рамок і поширився у багатьох напрямках медицини. Тому метою даного огляду був аналіз літератури щодо використання ФДТ при лікуванні неонкологічних захворювань.

Термін «фотодинамічна дія» був запропонований директором Інституту фармакології Мюнхенського університету професором Г. Таппайнером у 1904 р. За кілька років до того (1897–1899 рр.) його студент-медик О. Рааб при дослідженні дії різних субстанцій на інфузорію-туфельку вперше помітив, що деякі речовини, зокрема акридин, фенілакридин, еозин та хінін, що були нетоксичні або малотоксичні у темряві, у присутності яскравого денного світла надавали виключно сильну пошкоджуючу дію на мікроорганізми. Виявилося, що загальною властивістю цих сполук є флуоресценція. Була висунута гіпотеза фотосенсибілізації, тобто посилення пошкоджуючої дії певних речовин пояснювали саме впливом на них квантів світла [1]. Дослідники довели, що при використанні світлопереломлюючої лінзи найбільшу флуоресценцію викликали ті ж самі спектральні хвилі, що були найбільш агресивні

по відношенню до *Paramecium caudatum*. Подальші експерименти у цьому напрямку сприяли ідеї про можливе терапевтичне застосування флуоресцентних речовин у комбінації зі світловим опроміненням. Незабаром такі спроби були здійснені при лікуванні хворих на карциноми шкіри, туберкульоз та сифіліс. При цьому шкірні висипання піддавали дії фотосенсибілізатора шляхом змазування чи внутрішньоосередкової ін'єкції водного розчину еозину, після чого їх опромінювали сонячним світлом або дуговою лампою. Такі процедури приводили до значного поліпшення стану шкіри в осередках ураження [2]. Згодом була надрукована перша монографія, присвячена проблемі фотодинамічної терапії [3].

Отже на початку ХХ століття почалася ера становлення та розвитку ФДТ. Перші сенсибілізатори були розроблені на основі порфіринів, що входять до складу природних речовин — гемоглобіну, міоглобіну, ферментів каталази, пероксидази та численної групи цитохромів.

Перші експериментальні дослідження гематопорфірину, видаленого з крові, провів W.H. Hausmann [4]. Він першим повідомив, що гематопорфірин діє як активний фотосенсибілізатор і призводить до загибелі парамецій та еритроцитів при опроміненні їх світлом. В експерименті на білих мишах, яким вводили суміш гематопорфіринів, а потім опромінювали сонячним світлом, вчений спостерігав реакції, активність яких залежала від кількості сенсибілізатора, ступеня освітлення та часу взаємодії. Він припустив, що первинний ефект ФДТ обумовлений пошкодженням периферичних судин.

Дію гематопорфірину на організм людини вперше випробовував на собі F. Meyer-Betz [5]. 14 жовтня 1912 р. він ввів собі внутрішньовенно 0,2 г

© Л. І. Сімонова-Пушкар, В. З. Гертман,
Л. В. Білогурова, 2015

гематопорфірину та продемонстрував потім свідчення фоточутливості до сонячних променів у вигляді набряку та гіперпігментації, які зберігалися впродовж 2 місяців. Наступні дослідження підтвердили, що системне застосування гематопорфірину викликає інтенсивну фотосенсибілізацію різних тканин, у тому числі й шкіри.

Таким чином, на початку XX століття були введені основні наукові положення ФДТ, що описували специфічні фотохімічні реакції, які призводять до загибелі біологічних об'єктів у присутності світла, барвника, який поглинає світлове випромінювання, та кисню [1, 3, 4].

У 20-х роках минулого століття фотодинамічний ефект починають вивчати в експериментальній онкології. У роботі А. Policard [6] було вперше описано явища інтенсивної флуоресценції в оранжево-червоній частині спектра при опроміненні ультрафіолетом пухлин у тварин після введення гематопорфірину. Таким чином було доведено здатність даного класу речовин селективно накопичуватися у пухлинних клітинах.

У подальшому це дало підставу вести пошук речовин, які активно накопичуються саме у пухлинних тканинах. Figge зі співавт. [7] встановив, що різні порфірини — гематопорфірин, копропорфірин, протопорфірин та цинкгематопорфірин — здатні накопичуватися у перевитих пухлинах мишей впродовж 14–48 годин, після чого наявність флуоресценції можна було спостерігати 10–14 діб. Ці дослідження демонстрували можливість флуоресцентної діагностики пухлин за допомогою похідних гематопорфірину. Однак застосування їх було утруднене через високу шкірну фототоксичність.

Можна сказати, що подальша історія становлення та розвитку ФДТ — це історія пошуку та дослідження фотосенсибілізаторів (ФС), які мають відповідати двом основним вимогам — бути здатними селективно накопичуватися у пухлинах та мати низьку загальну токсичність при дії на організм. Ці завдання залишаються актуальними з 50-х років минулого століття і по теперішній час, хоча сьогодні вимоги до ФС значно розширилися.

Відповідно до сучасних наукових уявлень, ФДТ переважно вважається методом активації фотосенсибілізатора лазерним випромінюванням, який накопичується в осередку ушкодження з наступним розвитком фотохімічних реакцій у клітині. В цілому, механізм ФДТ може бути представлений за схемою — молекула фотосенсибілізатора поглинає квант світла і переходить до збудженого триплетного стану, енергія якого переходить на внутрішньоклітинні дисоційовані молекули води з утворенням молекулярного синглетного кисню. Синглетний кисень (потужний окиснювач) вступає в хімічні реакції з біологічними структурами, зокрема запускає реакцію перекисного окиснення ліпідів. Оскільки усі мембранні структури клітини мають ліпопротеїнову природу, то фотосенсибілізатор, що накопичився у патологічній тканині й під впливом освітлення привів до фотохімічної реакції,

стає універсальним пошкоджуючим агентом як усередині клітини, так й поза нею. Накопичення вільних радикалів у процесі розгортання окисдаєтвних реакцій справляє додаткову вторинну пошкоджуючу дію на клітини.

Таким чином, основним напрямком застосування ФДТ є знищення небажаних клітин та тканин, у першу чергу — пухлинних. Тому ФДТ як метод лікування досить тривалий час застосовували майже виключно в онкології. Досі найбільш поширеним є застосування ФДТ для знищення пухлин, розташованих поверхнево, переважно шкірних, або пухлин, до яких можна підвести світловод. Тепер галузь застосування ФДТ значно поширюється і на це є свої важливі причини.

Від самого початку виникнення ФДТ було зрозуміло, що за допомогою цього методу можна знищувати будь-які клітини, зокрема бактеріальні чи інші інфекційні агенти. Але актуальність ця проблема набуває лише у наш час, коли втрачають ефективність більшість антибактеріальних препаратів, у першу чергу — антибіотиків. Саме поширеність антибіотикорезистентної мікрофлори зумовлює пошук інших, немедикаментозних методів боротьби з інфекціями, отже метод ФДТ упевнено висувається на передові позиції.

На сьогодні найбільш поширеним поза межами онкології визнано використання ФДТ для лікування гострих та хронічних тканинних пошкоджень, зокрема для лікування інфікованих дефектів шкіри і м'яких тканин, таких як рани, що довго не загоюються, пролежні, трофічні виразки різної етіології, у тому числі діабетичні [8–12]. Трофічні виразки та рани, які тривалий час не загоюються, розвиваються як наслідок травматизації, так і у вигляді ускладнень при багатьох захворюваннях — цукровому діабеті, венозній недостатності, тромбозах, облітеруючому атеросклерозі та інших.

Слід зазначити, що дуже поширені хронічні діабетичні та венозні виразки погано піддаються лікуванню традиційними методами (хірургічна обробка, антибіотики, ранозагоювальні препарати та інше) [13–16]. Проблему їх лікування практично завжди ускладнює наявність ранової інфекції, бактеріальної чи мікотичної, яка заважає репарації ран та виразок. Лікування подібних інфікованих ушкоджень шкіри і м'яких тканин зазвичай ускладнюється появою все більшої кількості антибіотикостійких штамів мікроорганізмів [17]. У численних експериментальних дослідженнях на бактеріальних культурах та інфікованих ранах тварин науковцями було доведено, що за допомогою ФДТ можна знищувати багато видів патогенних мікроорганізмів, у тому числі такого небезпечного, як *Staphylococcus aureus* [18–20].

Було показано, що ефективність ФДТ не має залежності від чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, не викликає у цих патогенів звикання та стійкості до складових методу, при цьому ФДТ не має системної дії на нормальну мікрофлору організму [21]. Нині у багатьох країнах проводяться численні експериментальні дослідження зі створення та випробування різноманітних фотосенсибілізаторів, таргетних до певних мікробних клітин [22–24]. Розробляються вимоги

до спектральних характеристик світла з різних джерел [25]. Створюються нові світловипромінюючі прилади, зокрема з використанням світлодіодів, які здатні замінити високовартісні лазери [21, 25].

На підставі отриманих експериментальних результатів та незалежно у низці клінічних досліджень почалося випробування ФДТ як локального антибактеріального методу для очищення гнійних ран та виразок, а також стимуляції їх загоювання. Здебільшого для цього користуються лазерними апаратами та різноманітними фотосенсибілізаторами, переважно з асептичними якістьми. Так, у дослідженні [26] у хворих з інфікованими посттравматичними ранами та трофічними виразками нижніх кінцівок, де використовували лазерне випромінювання та як фотосенсибілізатор препарат «Хлорофіліпт», було показано очищення ранових дефектів від патогенної мікробної флори, значне прискорення їх загоювання, зменшення частоти ускладнень та створення сприятливих умов для шкірної пластички. Висока ефективність лікування гнійних ран м'яких тканин різної локалізації показана при використанні лазера та фотосенсибілізатора хлоринового ряду [10]. У цьому дослідженні ФДТ сприяла скорішому очищенню рани від інфекції та прискоренню епітелізації, в результаті чого майже вдвічі скорочувалися строки загоювання ран [10]. У Великій Британії вже накопичено великий досвід лікування діабетичних виразок стопи за допомогою ФДТ [18, 19, 27–29].

Статистично доведено, що у хворих, які отримували ФДТ, удвічі знижується бактеріальне навантаження незабаром після сеансу лікування та в цілому прискорюється загоєння пошкодження [29]. У цій країні вже проводяться клінічні випробування ФДТ як антибактеріального методу для впровадження в повсякденну медичну практику [30]. У більшості досліджень щодо вивчення ФДТ як антибактеріального методу лікування дефектів шкіри та м'яких тканин користуються фотосенсибілізаторами з похідних амінолевулінової кислоти (АЛА) — («Левулан», «Аласенс») або з порфіринового ряду («Вертепорфін», «Фотосан», «Фотогем» та інші) [31–35].

Треба відзначити, що особливою проблемою у лікуванні ран та виразок, які важко лікуються та довго не загоюються, є лікування пошкоджень шкіри та м'яких тканин, викликаних радіаційним чинником. Зазвичай вони зустрічаються як побічні ефекти медичного опромінювання з діагностичною або лікувальною метою. Найчастіше променеві ураження виникають як ускладнення променевої терапії у зонах опромінення при лікуванні хворих на злоякісні новоутворення. Термін «місцеве радіаційне ушкодження» стосується морфологічних і функціональних змін у неракових тканинах, що викликаються прямою дією іонізуючої радіації [36–38]. Хоча виникнення більшості променевих уражень у певному сенсі є наслідком онкологічного захворювання, їх лікування належить до сфери консервативного або хірургічного лікування. На сьогодні вже проводяться поки нечисленні, переважно експериментальні, дослідження можливої ефективності ФДТ для лікування променевих

дефектів шкіри та м'яких тканин. Так, була показана ефективність ФДТ для лікування променевих виразок шкіри в експерименті. Застосування ФДТ для лікування променевих виразок шкіри у щурів значно прискорювало їх загоєння [39, 40]. Відзначено спроби лікування цим методом радіоіндукованих оральних мукоситів та фарингітів, які часто виникають унаслідок променевої терапії пухлин голови та шиї [41]. Таким чином, ФДТ стає у ряд найбільш перспективних методів лікування дефектів шкіри та слизових оболонок будь-якого походження.

Останнім часом ФДТ зарекомендувала себе як дуже корисний метод не тільки для лікування тяжких ранових пошкоджень шкіри. ФДТ досить широко застосовується в дерматології для лікування звичайних поширених шкірних захворювань, у патогенезі яких певне місце посідає інфікування. Наприклад, при *Aspe vulgaris* має місце інфікування шкірних залоз, яке ефективно лікується за допомогою ФДТ з використанням різноманітних фотосенсибілізаторів та джерел світла [42–44]. Методом ФДТ також успішно лікують псоріаз та нейродерміти з ускладненнями [45–48]. Найбільш придатним цей метод визнано для лікування шкірних мікозів, збудниками яких є патогени з роду *Candida*, *Mycobacterium*, *Trichophyton* та інші [41]. Метод ФДТ також показав свою ефективність при комплексному лікуванні таких шкірних дефектів, як келоїдні та інші рубці і шрами, для профілактики інфікування, усунення запалень та прискорення загоювання шкіри [49, 50].

Вже давно з успіхом ФДТ використовується в офтальмології. Найбільш придатним є цей метод для фотодинамічної деструкції новостворених патологічних судин рогівки чи сітківки при неоваскуляризації різного генезу [51]. ФДТ дозволяє досягти високої селективної оклюзії неоваскулярних каналів зі збереженням фоторецепторів при пошкодженнях сітківки. Це вважають актуальним для лікування діабетичної ретинопатії, вікової макулодистрофії, ускладнень при пересадженні рогівки, опікових та інших очних травм [51, 52]. Позитивні результати дали випробування ФДТ для лікування очних захворювань, викликаних інфекційними агентами — бактеріальних та вірусних кератитів [53, 54]. В офтальмології переважно використовують як фотосенсибілізатор похідне бензопорфірину — вертепорфін (візудин), оскільки експериментально визнано, що він найбільш придатний для очних захворювань. Цей препарат не токсичний, досить швидко виводиться з організму, селективно накопичується у тонких, новоутворених судинах очей, тоді як широкі нормальні судини сітківки залишаються відкритими [55, 56]. Водночас російські офтальмологи випробовують новий вітчизняний препарат — фотосенсибілізатор хлоринового ряду «Фотодитазин», який показав високу ефективність при лікуванні хоріоїдальної неоваскуляризації різного походження [57–59]. Оскільки очні захворювання все більш поширюються у розвинених країнах, особливо в осіб похилого віку, застосування ФДТ в офтальмології та пошук для цього нових фотосенсибілізаторів є дуже перспективним напрямком.

Стрімко розвивається використання ФДТ у стоматології. Відомо, що первинний ланцюг у лікуванні захворювань пародонта — це антимікробна терапія. ФДТ застосовується при періодонтиті, карієсі, стоматиті, інших запальних процесах у ротовій порожнині [60–62]. Завдяки легкому доступу до тканин у ротовій порожнині можна ефективно знищувати всі інфекційні збудники бактеріальної, грибової чи вірусної природи як при гострій, так і хронічній інфекції [63]. Це може бути корисно навіть при звичайних стоматологічних маніпуляціях, наприклад, для дезінфекції кореневих каналів [64, 65]. Найчастіше у стоматології використовують ФС толуїдиновий синій, але тепер проводяться дослідження для пошуку більш селективних ФС, оскільки винищення усієї мікрофлори ротової порожнини може призвести до розвитку у пацієнта опортуністичної інфекції, особливо в осіб з порушеннями імунітету [66].

У багатьох галузях медицини досліджують можливість використання ФДТ для лікування відповідних захворювань, переважно пов'язаних із дією інфекційних агентів.

У гінекології, як і в інших галузях, використання ФДТ починалося з лікування злоякісних пухлин, у першу чергу — уражень шийки матки та вульви. Однак нині значно поширився спектр захворювань непухлинної природи, для лікування яких з успіхом застосовується ФДТ. У першу чергу це такі гінекологічні патології, як фонові та передракові захворювання шийки матки та ендометрія, склеротичний лишай та плоскоклітинна гіперплазія вульви [67, 68]. Автори аналізують результати проведення ФДТ з ФС «Фотодитазином», яку отримували близько 200 пацієнток, і доводять високу лікувальну ефективність з мінімальною кількістю ускладнень та побічних ефектів цього методу.

Понад усе авторами підкреслюється, що завдяки цьому виду лікування фонових та передракових захворювань шийки матки зберігається її анатомічна та функціональна цілісність, що важко переоцінити при лікуванні пацієнток репродуктивного віку [67–69]. Такі ж переваги методу ФДТ відмічають науковці, які лікували вірусасоційовані захворювання шийки матки з фотосенсибілізуючим препаратом «Аласенс». Серед переваг методу вони відзначали відсутність формування рубця, збереження анатомо-функціональної цілісності шийки матки та архітекtonіки цервікального каналу, забезпечення поверхневої деструкції патологічної тканини без таких ускладнень, як сальпінгоофорит, кровотеча, ендометріоз [70]. Також ФДТ пропонується як альтернативний метод лікування гострокінцевих кондилом вульви. Автори констатують, що внаслідок цього лікування у 70–73 % пацієнток відбувається клінічневилікування та у 5 разів знижується кількість рецидивів у порівнянні з хімічною деструкцією [71].

На жаль, в інших галузях медицини наразі зустрічаються тільки поодинокі дослідження застосування ФДТ. Так, у проктології відомі спроби лікування гострого парапроктиту та геморою методом ФДТ [72–74]. Метод ФДТ добре зарекомендував себе для передопераційної підготовки хворих при хірургічному лікуванні параректальних нориць [75].

Деякі науковці вбачають перспективи застосування ФДТ у лікуванні запальних процесів, навіть неінфекційної природи, наприклад, у великих суглобах при ревматоїдному артриті, артрози та інших захворюваннях суглобів [76–78]. У деяких роботах ідеться про лікування цієї патології за допомогою ФДТ, але в них лише констатують позитивну дію ФДТ та підкреслюють великий потенціал цього методу. До того ж, механізми дії ФДТ у цих умовах, тобто особливості накопичення різних ФС у немікробних ендогенних клітинах, залучених до процесів запалення та аутоімунних реакцій, залишаються практично не вивченими. Доки у цьому напрямку проводяться переважно експериментальні дослідження [79].

Таким чином, сьогодні метод ФДТ вже застосовують тисячі вчених та лікарів-практиків по всьому світу. Слід зазначити, що хоча фотодинамічна терапія нині вже ввійшла до арсеналу методів лікування багатьох захворювань, однак її застосування ще стримується високою вартістю багатьох фотосенсибілізаторів та лазерної апаратури.

Проте для реалізації фотодинамічної дії можуть використовуватися терапевтичні апарати і прилади на основі не тільки лазерних, але й більш дешевих світлодіодних джерел. Головним при конструюванні нових джерел світла є вимога, аби спектр поглинання фотосенсибілізатора відповідав спектру випромінювання лазерного або світлодіодного джерела.

Загалом до переваг ФДТ серед традиційних методів лікування можна віднести те, що цей метод є менш інвазивним, порівняно з хірургічним, і він не має тривалих побічних ефектів. ФДТ справляє вибіркову дію на тканини та клітини з максимальним збереженням оточуючих здорових тканин, дає можливість багаторазового повторення впливу для отримання цільових результатів на відміну від дії іонізуючої радіації. При лікуванні шкірних дефектів перевагою є відсутність келоїдних рубців та шрамів після загоювання ушкодженої ділянки, що забезпечує відмінні косметичні результати.

Інтенсивно проводяться дослідження щодо оптимізації існуючих схем лікування різних видів патології. Зокрема таких, як комбінація ФДТ з хірургічними методами або інтерстиціальне лікування з можливістю використання ФДТ для патологічних об'єктів, які глибоко розташовані.

Хоча ФДТ відкриває широкі можливості для лікарів у лікуванні широкого спектра патології, за межами великих міст і в сільській місцевості цей метод ще не є стандартом надання медичної допомоги, і в закладах практичної медицини застосовується лише у рамках сумісних дослідних робіт з науковими центрами.

З розробкою нових світловипромінюючих приладів, зокрема зі світлодіодами, та відкриттям нових фотосенсибілізаторів, ця проблема буде поступово вирішуватися, сфера застосування ФДТ все більш розширюватиметься. Втім, навіть короткий огляд вже отриманих результатів дозволяє зробити висновок щодо перспективності більш поширеного застосування ФДТ у різних галузях медицини.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Raab O. Über die Wirkung fluorescierenden Stoffe auf Infusorien / O. Raab // Z. Biol. — 1900. — Vol. 39. — S. 237–242.
2. Jesionek A. Zur Behandlung der Hautcarcinome mit fluorescierenden Stoffen / A. Jesionek, H. Tappeiner // Dtsch. Arch. Klin. Med. — 1905. — Vol. 82. — S. 223–226.
3. Tappeiner H. Über die sensibilisierende Wirkung fluorescierender Substanzen, untersuchungen über die photodynamische Erscheinung / H. Tappeiner, A. Jodlbauer // Leipzig: FCW-Vogelm, 1907. — 117 s.
4. Hausmann W. H. Die sensibilisierende Wirkung tierischer Farbstoffe und ihre physiologische Bedeutung / W. H. Hausmann // Wien. Klin. Wochenschr. — 1908. — Vol. 21. — S. 1527–1529.
5. Meyer-Betz F. Untersuchungen über die Biologische (photodynamische) Wirkung des Hämatorporphyrins und anderer Derivate des Blut- und Galenfarbstoffs / F. Meyer-Betz // Dtsch. Arch. Klin. Med. — 1913. — Vol. 112. — S. 476–503.
6. Policard A. Etudes sur les aspects offerts par des tumeurs experimentales examinees a la lumiere de Wood / A. Policard // CR Soc. Biol. — 1924. — Vol. 91. — P. 1423–1424.
7. Figge F. H. J. Cancer detection and therapy. Affinity of neoplastic, embryonic and traumatized regenerating tissues for porphyrins and metalloporphyrins / F. H. J. Figge, G. S. Weiland, L. O. J. Manganiello // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1948. — Vol. 68. — P. 640–641.
8. Devirgiliis V. Antibacterial activity of methyl aminolevulinate photodynamic therapy in the treatment of a cutaneous ulcer / V. Devirgiliis, V. Panasiti, D. Fioriti et al. // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. — 2011. — Vol. 24, N 3. — P. 793–795.
9. Странадко Е. Ф. Фотодинамическая терапия при гнойных заболеваниях мягких тканей / Е. Ф. Странадко, У. М. Корабоев, М. П. Толстых // Хирургия. — 2000. — № 9. — С. 67–70.
10. Толстых П. И. Лазерная фотодинамическая терапия гнойных ран с фотосенсибилизатором хлоринового ряда / П. И. Толстых, В. А. Дербенев, И. Ю. Кулешов // Хирургия. — 2010. — № 12. — С. 18–22.
11. Баранов Е. В. Антибактериальная фотодинамическая терапия в комплексном лечении пациентов с гнойно-септической патологией / Е. В. Баранов, А. В. Буравский, С. И. Третьяк и др. // Лазерная и фотодинамическая терапия в медицине : материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвященной 50-летию кафедры хирург. болезней № 2 с курсом урологии (7 октября 2011 г., г. Гродно). — Гродно : ГрГМУ, 2011. — С. 5–8.
12. Странадко Е. Ф. Фотодинамическая терапия гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей / Е. Ф. Странадко // Фотобиология та фотомедицина. — 2011. — № 2. — С. 14–19.
13. Nelson E. A. Venous leg ulcers / E. A. Nelson // Clin. Evid. — 2011. — Vol. 21. — P. 1902–1922.
14. Camões-Barbosa A. Low-level laser therapy in the treatment of diabetic ulcers: an evidence problem / A. Camões-Barbosa, H. Simões, M. Mendes // Acta Med. Port. — 2011. — Vol. 24, Suppl. 4. — P. 875–880.
15. Chandrasekaran B. Short-term multimodal phototherapy approach in a diabetic ulcer patient // B. Chandrasekaran, R. Chettri, N. Agrawal, C. Sathyamoorthy // Singapore. Med. J. — 2012. — Vol. 53, N 6. — P. 122–124.
16. Voide C. The infected diabetic foot / C. Voide, A. Trampuz, C. Orasch // Praxis. — 2012. — Vol. 101, N 22. — P. 1431–1435.
17. Sharma S. K. Drug discovery of antimicrobial photosensitizers using animal models / S. K. Sharma, T. Dai, G. B. Kharkwal et al. // Curr. Pharm. Des. — 2011. — Vol. 17, N 13. — P. 1303–1319.
18. Jori G. Photodynamic therapy in the treatment of microbial infections: basic principles and perspective applications / G. Jori, C. Fabris, M. Soncin et al. // Lasers Surg. Med. — 2006. — Vol. 38. — P. 468–481.
19. Zolfaghari P. S. In vivo killing of Staphylococcus aureus using a light-activated antimicrobial agent / P. S. Zolfaghari, S. Packer, M. Singer // BMC Microbiol. — 2009. — Vol. 9. — P. 27–30.
20. Baffoni M. Laser irradiation effect on Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa biofilms isolated from venous leg ulcer / M. Baffoni, L. J. Bessa, R. Grande et al. // Int. Wound. J. — 2012. — Vol. 9, N 5. — P. 517–524.
21. Lubart R. A New Light Device for Wound Healing / R. Lubart, Z. Landau, A. Lipovsky, Y. Nitzan // Recent. Patents on Biomedical Engineering. — 2008. — Vol. 1. — P. 13–14.
22. Толстых П. И. Экспериментальное изучение влияния фотодинамической терапии на заживление гнойных ран / П. И. Толстых, У. Н. Корабоев, А. Б. Шехтер и др. // Лазерная медицина. — 2001. — Т. 5, № 2. — С. 8–13.
23. Островская О. Б. Влияние спиртового раствора хлорофиллипта на состояние брюшины экспериментальных животных / О. Б. Островская, В. И. Русин, С. М. Смотрич // Лазерная и фотодинамическая терапия в медицине : материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвященной 50-летию кафедры хирург. болезней № 2 с курсом урологии (7 октября 2011 г., г. Гродно). — Гродно : ГрГМУ, 2011. — С. 56–60.
24. Пасечникова Н. В. Фотодинамическое воздействие на культуру *Escherichia coli* с использованием метиленового синего и 10 % диметилсульфоксида / Н. В. Пасечникова, А. В. Зборовская, Т. Б. Кустрин // Офтальмол. журн. — 2010. — № 1. — С. 59–63.
25. Баранов Е. В. Фоторегуляторная терапия: использование светодиодов высокой мощности / Е. В. Баранов, А. В. Буравский, С. И. Третьяк и др. // Лазерная и фотодинамическая терапия в медицине : материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвященной 50-летию кафедры хирург. болезней № 2 с курсом урологии (7 октября 2011 г., г. Гродно). — Гродно : ГрГМУ, 2011. — С. 8–11.
26. Ищук А. В. Использование фотодинамической терапии лазерным аппаратом «Родник-1» с фотосенсибилизатором «хлорофиллипт» в лечении гнойных ран и трофических язв нижних конечностей / А. В. Ищук, С. И. Леонович // Новости хирургии. — 2008. — Т. 16, № 1. — С. 44–54.
27. Jori G. Photosensitized inactivation of microorganisms / G. Jori, S.B. Brown // Photochem. Photobiol. Sci. — 2004. — Vol. 3. — P. 403–405.

28. *Wilson M.* Lethal photosensitisation of oral bacteria and its potential application in the photodynamic therapy of oral infections / *M. Wilson // Photochem. Photobiol. Sci.* — 2004. — Vol. 3. — P. 412–418.
29. *Brown S.* Clinical antimicrobial photodynamic therapy: phase II studies in chronic wounds / *S. Brown // J. Nat. Compr. Canc. Netw.* — 2012. — Vol. 10. — P. 80–83.
30. *Morley S.* Phase II randomized, placebo-controlled study of antimicrobial photodynamic therapy in bacterially colonized, chronic leg ulcers and diabetic foot ulcers: a new approach to antimicrobial therapy / *S. Morley, J. Griffiths, G. Philips et al. // Br. J. Dermatol.* — 2012. — Mode off access: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.12098/abstract>.
31. *Рябов М. В.* Фотосенсибилизаторы, применяемые при ФДТ [Электронный ресурс] / *М. В. Рябов.* — Режим доступа <http://lasermedicine.narod.ru/pdt/Supply/sensitizers.html>. — Заг. с экрана.
32. *Плавский В.Ю.* Первичный отбор фотосенсибилизаторов для антимикробной фотодинамической терапии из экстрактов и настоек лекарственных растений / *В.Ю. Плавский, Л.Г. Плавская, А.И. Третьякова и др. // Лазерно-информационные технологии в медицине, биологии и геоэкологии–2010 : труды XVIII междунар. конф. 7–11 сентября 2010 г. (п. Абрау-Дюрсо, г. Новороссийск, Краснодарский край).* — Новороссийск, 2010. — С. 24–25.
33. *Садыков Р. А.* Возможности метиленовой сини в фотодинамической инактивации антибиотикорезистентных штаммов бактерий / *Р. А. Садыков, Л. В. Баженова, К. Р. Касимова, Р. Р. Садыков // Фотобиология та фотомедицина.* — 2011. — № 1. — С. 84–87.
34. *Долинский Г. А.* Исследование фотоокислительных свойств препарата фотолон в модельной системе in vitro / *Г. А. Долинский // Там же.* — 2010. — № 3/4. — С. 52–56.
35. *Решетников А.В.* Фотосенсибилизаторы в современной клинической практике (обзор) / *А. В. Решетников // Лазерные технологии в оториноларингологии : материалы науч.-практ. конф. оториноларингологов Центрального федерального округа Российской Федерации, 26–28 сентября 2007 г. (г. Тула).* — Тула, 2007. — С. 29–31.
36. *Payne W. G.* Wound Healing in Patients with Cancer / *W. G. Payne, D. K. Naidu, C. K. Wheeler et al. // Eplasty.* — 2008. — N 8. — P. 45–51.
37. *Васин М. В.* Средства профилактики и лечения лучевых поражений / *М. В. Васин.* — М. : ВЦМК Защита, 2006. — 340 с.
38. *Гребенюк А. Н.* Медицинские средства профилактики и терапии радиационных поражений : учеб. пособие / *А. Н. Гребенюк, В. И. Легеза, В. Б. Назаров, А. А. Томашевский.* — СПб. : ООО Издательство ФОЛИАНТ, 2011. — 92 с.
39. *Каплан М. А.* Заживление язв, вызванных локальным рентгеновским облучением крыс, с помощью фотодинамической терапии / *М. А. Каплан, Р. Г. Никитина, Т. Г. Морозова, В. В. Дрожжина. // Мед. радиология и радиац. безопасность.* — 2004. — Т. 49, № 3. — С. 28–31.
40. *Каплан М. А.* Реакция периферической крови и заживление лучевых язв у крыс при внешнем воздействии лазерного излучения на область крупных сосудов пахового треугольника / *М. А. Каплан, Р. Г. Никитина, В. В. Дрожжина, Т. Г. Морозова // Мед. радиология и радиац. безопасность.* — 2006. — Т. 51, № 3. — С. 5–9.
41. *Caillot E.* Radio-induced oral and pharyngeal mucositis: management updates / *E. Caillot, F. Denis // Cancer. Radiother.* — 2012. — Vol. 16, N 5/6. — P. 358–363.
42. *Демина О. М.* Динамика показателей клеточного, гуморального иммунитета и клеточных факторов роста у больных вульгарными угрями при фотодинамической терапии / *О. М. Демина, А. В. Картелишев // Лазер. медицина.* — 2011. — Т. 15, № 4. — С. 12–17.
43. *Буткевич А. Ю.* Фотодинамическая терапия при лечении угревой болезни / *А. Ю. Буткевич // Экспериментальные и клинические аспекты фотодинамической терапии : материалы науч.-практ. семинара с междунар. участ., 15–16 марта 2013 г. (г. Черкассы).* — Черкассы : Вертикаль, 2013. — С. 45–46.
44. *Пантьо В. І.* Використання фотодинамічної терапії у лікуванні псоріазу / *В. І. Пантьо, В. А. Пантьо // Там же.* — С. 47–48.
45. *Boehnke W.* Treatment of psoriasis by topical photodynamic light therapy with polychromatic light / *W. Boehnke, W. Sterry, R. Kauffmann // Lancet.* — 1994. — Vol. 343. — P. 801–806.
46. *Collins P.* The variable response of plaque psoriasis after a single treatment with topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy / *P. Collins, D. Robinson, M. Stringer et al. // Brit. J. of Dermatol.* — 1997. — Vol. 137. — P. 743–749.
47. *Bissonnette R.* Systemic photodynamic therapy with aminolevulinic acid induces apoptosis in lesional T cell lymphocytes of psoriatic plaques / *R. Bissonnette, J. Tremblay, P. Juzenas et al. // J. of Invest. Dermatol.* — 2002. — Vol. 119. — P. 77–83.
48. *Fransson J.* Clinical and immunohistochemical evaluation of psoriatic plaques treated with topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy / *J. Fransson, A. Ros // Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine.* — 2005. — Vol. 21. — P. 326–332.
49. *Campbell S. M.* Effect of MAL-photodynamic therapy on hypertrophic scarring / *S. M. Campbell, J. Tyrrel, R. Marshall, A. Curnow // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* — 2010. — Vol. 7, N 3. — P. 183–188.
50. *Bruscino N.* Photodynamic therapy for a hypertrophic scarring: a promising choice / *N. Bruscino, T. Lotti, R. Rossi // Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* — 2011. — Vol. 27, N 6. — P. 334–335.
51. *Медведев И. Б.* Фотодинамическая терапия в офтальмологии. Введение / *И. Б. Медведев, Е. И. Беликова, М. П. Сямичев.* — М. : Офтальмология, 2006. — 152 с.
52. *Lang G. E.* Different indications of photodynamic therapy in ophthalmology / *G. E. Lang, S. Mennel, G. Spital et al. // Klin. Monbl. Augenheilkd.* — 2009. — Vol. 226, N 9. — P. 725–739.
53. *Wong R. L.* New treatments for bacterial keratitis / *R. L. Wong, R. A. Gangwani, L. W. Yu, J. S. Lai // J. Ophthalmol.* — 2012. — Vol. 83. — P. 15–20.

54. Yoon K. C. Recurrent herpes simplex keratitis after verteporfin photodynamic therapy for corneal neovascularization / K. C. Yoon, S. K. Im, H. Y. Park // *Cornea*. — 2010. — Vol. 29, N 4. — P. 465–467.
55. Spaide R. F. Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization / R. F. Spaide, J. Sorenson, L. Maranan // *Ophthalmology*. — 2005. — Vol. 112. — P. 301–304.
56. Brown D. M. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study / D. M. Brown, M. Michels, P. K. Kaiser et al. // *Ophthalmology*. — 2009. — Vol. 116, N 1. — P. 57–65.
57. Володин П. Л. Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором хлоринового ряда в офтальмологии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.19, 14.00.08 // Володин Павел Львович; ГУ «Медицинский радиологический научный центр РАМН. — Обнинск, 2009. — 42 с.
58. Белый Ю. А. Первый опыт клинического применения фотодинамической терапии с препаратом «Фотодитазин» в лечении хориоидальной неоваскуляризации [Электронный ресурс] / Ю. А. Белый, А. В. Терещенко, П. Л. Володин, М. А. Каплан. — Режим доступа <http://xn--80ahkcc4aba9adq.xn--p1ai/9-belyy-tereschenko-v-lechenii-horioidalnoy-neovaskulyarizacii.html>. — Заг. с экрана.
59. Экспериментальные аспекты фотодинамической терапии в офтальмологии / под ред. Ю. А. Белого, А. В. Терещенко. — М. : Офтальмология, 2011. — 208 с.
60. Наумович С. А. Новое в лечении заболеваний пародонта: фотодинамическая терапия / С. А. Наумович, В. Ю. Плавский, П. Т. Петров, А. В. Кувшинов // *Соврем. стоматология*. — 2007. — № 2. — С. 27–29.
61. Konopka K. Photodynamic therapy in dentistry / K. Konopka, T. Goslinski // *J. Dent. Res.* — 2007. — Vol. 86, N 11. — P. 11–26.
62. Грачева Е. В. Фотодинамическая терапия. Обзор современных методик лечения заболеваний пародонта [Электронный ресурс] / Е. В. Грачева, Е. А. Гриценко. — Режим доступа: <http://medconfer.com/node/2598>. — Заг. с экрана.
63. Попова А. Е. Применение фотодинамической терапии в комплексном лечении хронического пародонтита / А. Е. Попова, Н. И. Крихели // *Рос. стоматология* — 2012. — № 2. — С. 31–37.
64. de Oliveira R. R. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: A preliminary randomised controlled clinical study / R. R. de Oliveira, H. O. Schwartz-Filho, A. B. Jr. Novaes, Jr. Mario Taba // *J. Periodontal*. — 2007. — Vol. 78. — P. 965–973.
65. Курочкина А. Ю. Использование фототерапии в лечении болезней пародонта: современные аспекты и перспективы применения в Республике Беларусь (обзор литературы) / А. Ю. Курочкина // *Медицина*. — 2008. — № 3. — С. 36–39.
66. Бургонский В. Г. Место фотодинамической терапии в лечении заболеваний стоматологического профиля // В. Г. Бургонский // Экспериментальные и клинические аспекты фотодинамической терапии : материалы науч.-практ. семинара с междунар. участ., 15–16 марта 2013 г. (г. Черкассы). — Черкассы : Вертикаль, 2013. — С. 60–62.
67. Макаров О. В. Фотодинамическая терапия в лечении гинекологических заболеваний [Электронный ресурс] / О. В. Макаров, А. З. Хашукоева, О. Б. Отдельнова и др. — Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2009/03/7274884/?format=print>. — Заг. с экрана.
68. Макаров О. В. Опыт применения фотодинамической терапии в лечении гинекологических заболеваний / О. В. Макаров, А. З. Хашукоева, О. Б. Отдельнова и др. // *Лазер. медицина*. — 2012. — Т. 16, № 2. — С. 40–44.
69. Пантьо В. А. Фотодинамічна терапія доброякісних утворів шийки матки / В. А. Пантьо, В. А. Маляр, В. І. Пантьо // Экспериментальные и клинические аспекты фотодинамической терапии : материалы науч.-практ. семинара с междунар. участ., 15–16 марта 2013 г., г. Черкассы. — Черкассы : Вертикаль, 2013. — С. 82–83.
70. Ворожцов Г. Н. Фотодинамическая терапия вирусассоциированных заболеваний шейки матки с препаратом «Аласенс» [Электронный ресурс] / Г. Н. Ворожцов, С. Г. Кузьмин, В. А. Пурцхванидзе, О. Ю. Сафонова. — Режим доступа: http://laservita.ru/publication/fdt_alasens. — Заг. с экрана.
71. Денисова Е. Д. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия остроконечных кондилом вульвы / Е. Д. Денисова, И. А. Аполихина, Н. Н. Булгакова // *Акушерство и гинекология*. — 2011. — № 8. — С. 112–116.
72. Гинюк В. А. Комплексный подход к лечению пациентов с острым парапроктитом с применением фототерапии / В. А. Гинюк, Г. П. Рычагова // *Новости хирургии*. — 2011. — Т. 19, № 6. — С. 70–75.
73. Гинюк В. А. Светодиодная фотодинамическая и фоторегулярная терапия в лечении острого парапроктита // В. А. Гинюк, Г. П. Рычагова // *Лазерная и фотодинамическая терапия в медицине : материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвященной 50-летию кафедры хирург. болезней № 2 с курсом урологии, 7 октября 2011 г. (г. Гродно)*. — Гродно : ГрГМУ, 2011. — С. 17–20.
74. Логаш Е. И. Фотодинамическая терапия геморроя с использованием аппарата «Ромашка» / Е. И. Логаш, В. М. Русиневич, Г. П. Рычагов // Там же. — Гродно: ГрГМУ, 2011. — С. 36–38.
75. Чернов А. А. Оптимизация хирургического лечения больных со сложными экстрасфинктерными и чрессфинктерными параректальными свищами / А. А. Чернов, Б. Н. Жуков, В. Р. Исаев // *Казанский мед. журн.* — 2007. — Т. 88, № 6. — С. 604–605.
76. Курченко С. Н. Фотодинамическая терапия в лечении воспалительных заболеваний суставов у детей и подростков / С. Н. Курченко, М. Г. Дудин, А. А. Шашко и др. // *Актуальные вопросы Фотодинамической терапии и Фотодиагностики : материалы II Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, 17–18 октября 2013 г. (г. Москва)*. — М., 2013. — С. 25–23
77. Мазуркевич Е. А. Новые технологии фотодинамической терапии заболеваний и поврежденных опорно-двигательного аппарата [Электронный ресурс] / Е. А. Мазуркевич, Н. В. Корнилов, А. Ю. Рассадин, М. Л. Гельфонд. — Режим доступа: http://bone-surgery.ru/view/novye_tehnologii_fotodinamicheskoi_terapii_zabolevanii_i_povre-zhdennii_oporn. — Заг. с экрана.

78. Паненко А. В. Фотодинамическая терапия у больных с остеоартрозом суставов нижних конечностей / А. В. Паненко, А. А. Подвысоцкий // Экспериментальные и клинические аспекты фотодинамической терапии : материалы науч.-практ. семинара с междунар. участием, 15–16 марта 2013 г. (г. Черкасы). — Черкасы : Вертикаль, 2013. — С. 69–70.

79. Макаров В. И. Мониторинг фотодинамической терапии артрозов с применением наночастиц фталоцианина алюминия (экспериментальное исследование) / В. И. Макаров, А. В. Бородин, В. Н. Николенко и др. // Травматология и ортопедия столицы. Настоящее и будущее : материалы II конгр. травматологов и ортопедов, 13–14 февраля 2014 г. (г. Москва). — М., 2014. — С. 161–162.

Стаття надійшла до редакції 15.09.2014.

Л. И. СИМОНОВА-ПУШКАРЬ, В. З. ГЕРТМАН, Л. В. БЕЛОГУРОВА

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

ИСТОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В РАЗНЫХ ОБЛАСТЯХ МЕДИЦИНЫ

В обзоре приводятся сведения из истории открытия фотодинамического эффекта, поисков фоточувствительных соединений, названных впоследствии фотосенсибилизаторами. Речь идет о первых попытках использования метода фотодинамической терапии в медицине. Рассматриваются современные представления о механизмах фотодинамического действия на живые клетки, а также информация о применении метода фотодинамической терапии в различных неонкологических областях медицины.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизаторы, механизмы действия, применение в медицине.

L. I. SIMONOVA-PUSHKAR, V. Z. GERTMAN, L. V. BILOGUROVA

SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

BACKGROUND AND PROSPECTS OF USE OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN DIFFERENT FIELDS OF MEDICINE AT THE PRESENT STAGE (LITERATURE REVIEW)

This review provides information concerning history of photodynamic effect discovery, searches for photosensitive compounds, subsequently called photosensitizers, and highlights the first attempts to use the method of photodynamic therapy in medicine. Current understanding of mechanisms of photodynamic action on living cells is further considered as well as the data on use of the method of photodynamic therapy in different non-oncology fields of medicine are given.

Keywords: photodynamic therapy, photosensitizers, mechanisms of action, use in medicine.

Контактна інформація:

Сімонова-Пушкар Лариса Іванівна
д. м. н., проф., завідувач лабораторії патофізіології
та експериментальної терапії радіаційних уражень
ДУ ІМР НАМН України
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна
тел.: +38 (057) 704-10-79
e-mail: patphysiol_imr@mail.ru