

УДК 616-006.3.04-092.9:615.831+615.849

*I. S. Spichenkova¹, M. A. Kaplan¹, I. A. Gulidov¹, N. I. Sokol¹,
H. V. Ponomarev², L. N. Bandurko¹*

COMBINATION OF PHOTODYNAMIC THERAPY AND RENTGENOTHERAPY IN TREATMENT OF SARCOMA M1 IN RATS

*¹ Medical Radiological Research Center RAMS, Obninsk
² Institute of Biomedical Chemistry RAMS, Moscow*

ABSTRACT

Combination of photodynamic therapy and rentgenotherapy gives the opportunity to improve the results of treatment of sarcoma M1 in rats. The method allows also to decrease the absorbed dose of X-radiation.

Key words: photodynamic therapy, rentgenotherapy, combined treatment, sarcoma M1.

*И. С. Спиченкова¹, М. А. Каплан¹, И. А. Гулидов¹, Н. И. Сокол¹,
Г. В. Пономарев², Л. Н. Бандурко¹*

СОЧЕТАННАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ И РЕНТГЕНОТЕРАПИЯ САРКОМЫ M1 У КРЫС

*1 Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск
2 Институт биомедицинской химии РАМН, Москва*

РЕЗЮМЕ

Сочетанная фотодинамическая и рентгенотерапия саркомы M1 у крыс дает возможность улучшить результаты лечения и позволяет уменьшить поглощенную дозу рентгеновского излучения.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, рентгенотерапия, сочетанная терапия, саркома M1.

ВВЕДЕНИЕ

Не так давно в арсенале средств борьбы с онкозаболеваниями появился новый метод — фотодинамическая терапия (ФДТ), основанный на способности некоторых химических веществ (фотосенсибилизаторов) избирательно накапливаться в опухолевой ткани и далее под воздействием лазерного света с длиной волны, соответствующей пику поглощения этих фотосенсибилизаторов (ФС), вызывать фотохимическую реакцию, приводящую к разрушению опухоли [12, 21, 28, 31]. Главное преимущество этого метода — избирательное поражение опухолевой ткани при максимальном щажении окружающих здоровых тканей. Кроме того, вводимый в организм фотосенсибилизатор достаточно быстро выводится из организма, не вызывая каких-либо серьезных побочных эффектов [8]. При ФДТ местная реакция (в виде геморрагического некроза, воспалительных явлений) носит временный характер, завершаясь полной эпителизацией дефекта

тканей и не давая впоследствии каких-либо поздних осложнений. Однако ограничением применения существующего метода ФДТ является относительно небольшая глубина проникновения лазерного излучения [3, 11, 16]. Тем не менее ФДТ хорошо зарекомендовала себя при лечении злокачественных опухолей мягких тканей различной локализации, о чем свидетельствуют как отечественные, так и зарубежные публикации. Это — злокачественные заболевания кожи [9, 22, 34], внутрикожные метастазы меланомы, саркома Капоши [19, 20, 28], рак слизистых оболочек полости рта и нижней губы [13, 14, 15], рак крупных бронхов [17, 29], рак плевры, мезотелиома [26, 30], рак молочной железы [14, 32], рак пищевода [18, 23, 25] и некоторых других локализаций.

В настоящее время многие авторы указывают на возможность сочетания ФДТ с другими методами лечения злокачественных опухолей, в т. ч. и с лучевой терапией [2, 10, 15, 18, 24, 27, 33]. Известно, что до

70 % всех больных раком получают лучевое лечение в качестве радикального или паллиативного [5, 6, 7]. Предполагается, что комбинация ФДТ и лучевой терапии может существенно улучшить результаты лечения и позволит уменьшить применяемые дозы ионизирующих излучений. Возможными областями применения комбинированной фотодинамической и лучевой терапии в клинических условиях могут стать злокачественные опухоли кожи больших размеров (T_3 – T_4), рак пищевода, крупных бронхов с выраженным эндобронхиальным компонентом.

Цель данного исследования — разработка сочетанной фотодинамической и рентгенотерапии экспериментальной опухоли саркомы М1 у крыс в качестве биологической модели для дальнейшего применения подобной комбинации в клинике.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования были проведены на 117 самках беспородных крыс, достигших массы тела 130–230 г, которым под кожу бедра перевивалась саркома М1. Данный штамм является радиорезистентной опухолью, что обусловлено малой радиочувствительностью ее клеток в отношении подавления пролиферативной способности [1, 4]. Животные брались на 8–14-е сут, когда объем опухоли (V) достигал в среднем $0,4 \text{ см}^3$, рассчитанный по формуле:

$$V = \frac{1}{6} \pi \times d_1 \times d_2 \times d_3,$$

где d_1 , d_2 и d_3 — 3 взаимно перпендикулярных размера опухоли.

Диаметр опухоли измерялся непосредственно перед лечением, на 7, 10, 14 и 21-е сутки после окончания лечения.

Динамику роста опухоли определяли по коэффициенту абсолютного прироста опухоли (K) по формуле:

$$K = \frac{(V_1 - V_0)}{V_0},$$

где V_0 — исходный объем опухоли,

V_1 — объем опухоли на день измерения.

Динамика K оценивалась следующим образом:

1. При $K = -1$ (пальпаторно опухоль не определяется) ситуация расценивалась как полная регрессия опухоли.

2. При $K > -1$ ситуация расценивалась как продолженный рост опухоли.

Таким образом, эффективность лечения в каждой группе опытов оценивалась по 2 основным показателям — проценту полной регрессии опухолей (вычислялся процент животных в группе с $K = -1$) и среднему коэффициенту абсолютного прироста опухолей (у животных в группе с $K > -1$). В качестве контроля служили животные с опухолью, которым не проводилось никакой терапии.

Перед сеансом ФДТ шерстный покров в зоне роста опухоли депилировали. В качестве фотосенсибилизатора при проведении ФДТ использовался препарат

группы хлоринов — Фотодитазин (создан ООО «БЕТА-ГРАНД» (Москва), в настоящее время находится на II фазе клинических испытаний). Препарат вводили животным внутривенно. Облучение лазерным светом во время сеанса ФДТ животным проводили под наркозом. В качестве наркоза использовали 2,5% раствор тиопентала натрия, который вводили животным внутривенно в дозе $0,15 \text{ мл}$ на 100 г массы тела за 10 мин до облучения. Источником лазерного излучения служили полупроводниковые лазерные аппараты «Ламеда» (генерируют свет с длиной волны 661 нм , производитель ООО «Электромагнитные медицинские инструменты», Москва) и «Аткус-2» (генерирует свет с длиной волны 661 нм , производитель ЗАО «Полупроводниковые приборы», С.-Петербург). Продолжительность облучения (T) определяли по формуле:

$$T = \frac{E}{P_s},$$

где E — заданная величина плотности энергии лазерного облучения (Дж/см^2), P_s — плотность мощности лазерного облучения (Вт/см^2), представляющей собой отношение величины мощности лазерного излучения на выходе световода (Вт) к площади используемого светового пятна (см^2). Границы поля облучения формировались с захватом здоровых тканей — не менее $2\text{--}4 \text{ мм}$ от видимой или пальпируемой границы опухоли.

Для близкофокусной лучевой терапии использовалась рентгеновская установка РУМ-7.

Все животные были разделены на 9 групп, в каждую из которых входило не менее 7 крыс. Первым 2 группам была проведена ФДТ опухолей с введением различных доз ФС: в одной группе использовался Фотодитазин в дозе $2,5 \text{ мг/кг}$, в другой — в дозе 5 мг/кг . Плотность энергии (E) в обоих случаях составила 300 Дж/см^2 . Следующим 3 группам животных была проведена рентгенотерапия опухолей в различных суммарных очаговых дозах (СОД) — $20,25$ и 30 Гр при разовой очаговой дозе (РОД) 5 Гр во всех случаях. Далее в 2 группах животных были поставлены опыты с введением при ФДТ 2 разных доз ФС — $2,5$ и 5 мг/кг , на 4-е сутки в обоих случаях было проведено однократное рентгеновское облучение опухолей в дозе 5 Гр . Такие сроки проведения рентгенотерапии были выбраны потому, что к этому времени полностью проходит отек мягких тканей в области опухоли, вызванный ФДТ. Еще одной группе животных сначала провели однократное рентгеновское облучение опухолей в дозе 5 Гр , а на следующий день ФДТ (доза ФС 5 мг/кг , E — 300 Дж/см^2). Последней группе животных вначале была проведена ФДТ (доза ФС $2,5 \text{ мг/кг}$, E — 300 Дж/см^2), а на 1-е сутки после нее — однократное рентгеновское облучение опухолей в поглощенной дозе 5 Гр .

Статистическая обработка полученных результатов: при вычислении средних показателей использованы методы вариационной статистики. Уровень статистической значимости различий средних значений ис-

следуемых показателей в опытных и контрольных группах оценивали, используя непараметрический U-критерий Уилкоксона—Манна—Уитни при 95% уровне значимости.

Морфологические исследования были проведены в 3 группах животных (по 3–4 крысы в каждой):

1) группа крыс после ФДТ опухолей Фотодитазин-ом в дозе 5 мг/кг и при плотности энергии 300 Дж/см²;

2) группа крыс после однократного рентгеновского облучения опухолей в дозе 10 Гр;

3) группа крыс после комбинированного лечения опухолей — однократного рентгеновского облучения в дозе 5 Гр и проведенного на следующий день сеанса ФДТ Фотодитазин-ом в дозе 5 мг/кг и при плотности энергии 300 Дж/см².

На 21-е сутки после окончания лечения брали мягкие ткани бедра животных толщиной 5 мм в зоне проведенной терапии, фиксировали их в 10% растворе формалина 3 дня, затем обезживали спиртами и за-

ливали в парафин. Микротомные срезы толщиной 7 мкм окрашивали гематоксилин-эозином.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные результаты приведены в таблице и на рис. 1–6.

Из данных, представленных в таблице и на рис. 1, видно, что увеличение дозы ФС с 2,5 до 5 мг/кг при сочетанной терапии (ФДТ + однократное рентгеновское облучение в дозе 5 Гр на 4-е сутки после ФДТ) повышает эффективность лечения — увеличивается процент животных с полной регрессией опухолей с 25,0 до 66,7 % и в 5 раз уменьшается коэффициент абсолютного прироста опухолей. Если рассматривать результаты комбинированной терапии этих опытов в сравнении с самостоятельной ФДТ при таких же параметрах, то очевидно, что комбинированная терапия с применением ФС в дозе 2,5 мг/кг не улучшает эффективности лечения, а увеличение дозы ФС до 5 мг/кг в комбинированной терапии дает рост эффективности лечения.

Показатели коэффициента абсолютного прироста опухолей (К) и процента полной регрессии опухолей (ПРО)

Воздействие	Количество животных		Сутки наблюдения							
			7-е		10-е		14-е		21-е	
			K±m	ПРО, %	K±m	ПРО, %	K±m	ПРО, %	K±m	ПРО, %
ФДТ (доза ФС 2,5 мг/кг; Е — 300 Дж/см ²)	Опыт	13	1,06±0,44**	38,5	1,70±0,82**	38,5	5,18±1,27**	38,5	18,48±4,68**	30,8
	Контроль	15	3,61±0,57	0,0	12,10±1,23	0,0	20,64±2,44	0,0	43,42±5,41	0,0
ФДТ (доза ФС 5 мг/кг; Е — 300 Дж/см ²)	Опыт	34	0,87±0,43**	76,5	2,56±0,92***	52,9	5,68±1,00***	38,2	16,20±2,10***	37,5
	Контроль	9	6,25±1,64	0,0	17,05±3,66	0,0	29,46±7,80	0,0	49,35±9,16	0,0
Рентгенотерапия (СОД — 20 Гр, РОД — 5 Гр)	Опыт	7	1,44±0,38**	0,0	2,43±0,66***	0,0	5,65±1,60***	0,0	7,13±1,80***	0,0
	Контроль	6	5,09±1,11	0,0	12,83±1,76	0,0	19,24±2,26	0,0	50,92±9,36	0,0
Рентгенотерапия (СОД — 25 Гр, РОД — 5 Гр)	Опыт	9	0,68±0,35**	4,44	0,66±0,37**	33,3	1,72±0,55**	33,3	4,43±2,07**	33,3
	Контроль	5	4,86±0,70	0,0	13,09±3,04	0,0	21,70±6,66	0,0	44,56±11,73	0,0
Рентгенотерапия (СОД — 30 Гр, РОД — 5 Гр)	Опыт	7	0,78±0,23**	0,0	1,55±0,47**	14,3	1,72±0,53**	0,0	2,05±0,65**	14,3
	Контроль	5	4,86±0,70	0,0	13,09±3,04	0,0	21,70±6,66	0,0	44,56±11,73	0,0
ФДТ (доза ФС 2,5 мг/кг; Е — 300 Дж/см ²) + РТ в СОД 5 Гр (4 дня)	Опыт	8	1,45±0,73*	62,5	4,31±1,02*	37,5	5,63±2,17	25,0	15,48±5,18	25,0
	Контроль	8	4,86±0,60	0,0	7,25±1,16	0,0	12,53±2,95	0,0	30,63±6,92	0,0
ФДТ (доза ФС 5 мг/кг; Е — 300 Дж/см ²) + РТ в СОД 5 Гр (4 дня)	Опыт	15	1,27±1,21	86,7	1,29±1,19*	86,7	2,43±1,22	73,3	3,06±1,01***	66,7
	Контроль	15	3,61±0,57	0,0	12,10±1,23	0,0	20,64±2,44	0,0	43,42±5,41	0,0
РТ в СОД 5 Гр + ФДТ (доза ФС 5 мг/кг; Е — 300 Дж/см ²)	Опыт	10	−1,00±0,00	100,0	−1,00±0,00	100,0	−1,00±0,00	100,0	−1,00±0,00	100,0
	Контроль	15	3,61±0,57	0,0	12,10±1,23	0,0	20,64±2,44	0,0	43,42±5,41	0,0
ФДТ (доза ФС 2,5 мг/кг; Е — 300 Дж/см ²) + РТ в СОД 5 Гр (1 день)	Опыт	10	0,92±0,00	90,0	2,93±0,00	90,0	2,17±1,88**	70,0	6,48±2,18**	50,0
	Контроль	15	3,61±0,57	0,0	12,10±1,23	0,0	20,64±2,44	0,0	43,42±5,41	0,0

Примечание: К — коэффициент абсолютного прироста опухолей; ПРО — полная регрессия опухолей; РТ — рентгенотерапия.

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.

*** $p < 0,001$.

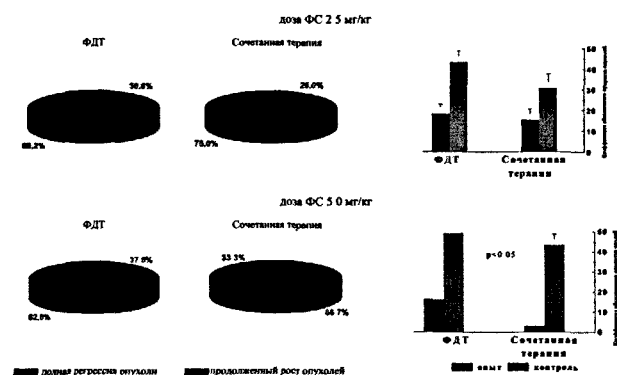


Рис. 1. Эффективность сочетанной терапии (СОД 5 Гр) и самостоятельной ФДТ саркомы М1 при применении разных доз ФС на 21-е сутки наблюдения

Если сравнивать результаты опытов с различной последовательностью проведения ФДТ (доза ФС — 5 мг/кг, Е — 300 Дж/см²) и однократного рентгеновского облучения в дозе 5 Гр, то данные, представленные в таблице и на рис. 2, свидетельствуют о том, что при проведении в первую очередь рентгенотерапии получена полная регрессия опухолей у всех животных в группе на 21-е сутки наблюдения.

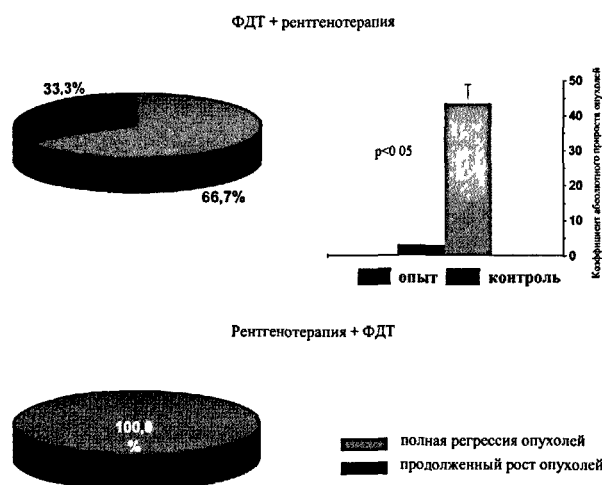


Рис. 2. Эффективность сочетанной терапии с СОД 5 Гр и ФДТ (ФС — 2,5 мг/кг, Е — 300 Дж/см²) в зависимости от последовательности их проведения на 21-е сутки наблюдения

Из данных, представленных в таблице и на рис. 3, видно, что при проведении рентгенотерапии после ФДТ (доза ФС — 2,5 мг/кг, Е — 300 Дж/см²) на результаты лечения оказывают влияние сроки проведения рентгеновского облучения. При рентгенотерапии на следующий день после ФДТ, несмотря на имеющуюся отечность мягких тканей в области опухоли, показатели эффективности терапии улучшились: процент животных с полной регрессией опухолей увеличился в 2 раза по сравнению с проведением рентгенотерапии на 4-е сутки после ФДТ, а коэффициент продолженного роста опухолей уменьшился более, чем в 2 раза.

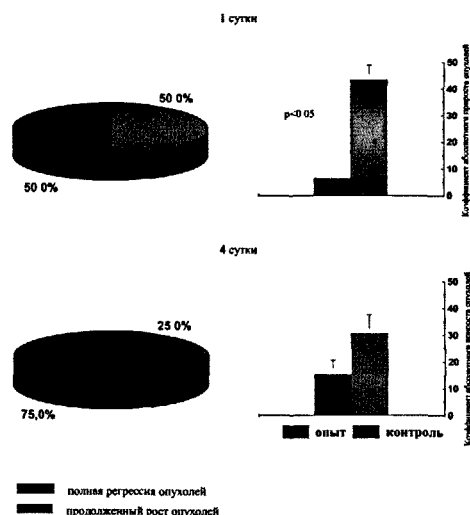


Рис. 3. Эффективность сочетанной терапии при проведении рентгенотерапии в СОД 5 Гр в различные сроки после ФДТ (ФС — 2,5 мг/кг, Е — 300 Дж/см²) на 21-е сутки наблюдения

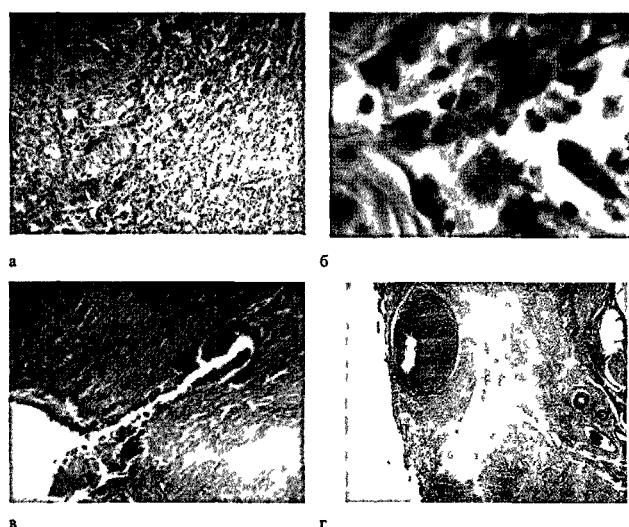


Рис. 4. Морфологические изменения саркомы М1 на 21-е сутки после ФДТ (доза ФС — 5 мг/кг, плотность энергии — 300 Дж/см²):

а — на месте опухоли, подвергнутой ФДТ, отмечаются некроз поперечнополосатых мышц, разрастание фиброзной ткани, в толще которой рядом с остаточными фрагментами мышц видны небольшие группы сохранившихся опухолевых клеток; б — то же, что на а. Группа сохранившихся после ФДТ опухолевых клеток; в — в толще фиброзной ткани выявляется небольшой очаг некроза, связанный с раневой поверхностью кожи узким каналом; г — в непосредственной близости от раневой поверхности располагается уцелевший фрагмент опухоли, ограниченный массивным слоем фиброзной ткани

И в заключение мы представляем результаты проведенных морфологических исследований.

Морфологические исследования были выполнены на 21-е сутки у животных в следующих 3 группах (3–4 крысы из каждой группы).

1. Группа крыс после ФДТ опухолей Фотодитазинном в дозе 5 мг/кг и при плотности энергии 300 Дж/см².

У всех животных данной группы ФДТ вызывает некроз перевитой саркомы М1 и окружающих ее тканей. Через 21 день происходит отграничение поврежденных масс фиброзной тканью с полной или частичной элиминацией опухолевых клеток. В последнем случае у некоторых животных в толще фиброзной ткани сохраняется небольшое число злокачественных клеток и, возможно, они могут стать причиной рецидива саркомы М1 (рис. 4).

2. Группа крыс после однократного рентгеновского облучения опухолей в дозе 10 Гр.

Рецидивирующая, вяло пролиферирующая саркома М1 с признаками постлучевого патоморфоза (рис. 5)

3. Группа крыс после комбинированного лечения опухолей — однократного рентгеновского облучения в дозе 5 Гр и проведенного на следующий день сеанса ФДТ Фотодитазинном в дозе 5 мг/кг и при плотности энергии 300 Дж/см².

Через 21 день после комбинированного лечения саркома М1 полностью некротизирована. На месте некроза происходит развитие фиброзной ткани, содержащей значительное количество иммунокомпетентных клеток. К исследуемому сроку на месте некротизированной опухоли образуется щелевидная полость, со-

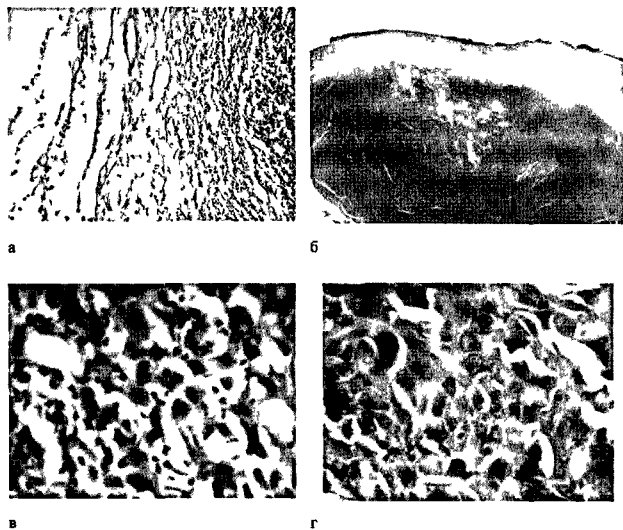


Рис. 5. Морфологические изменения саркомы М1 на 21-е сутки после однократного рентгеновского облучения в дозе 10 Гр:

а — отек и инфильтрация круглоклеточными элементами; *б* — в средней части опухоли видны некрозы; *в* — периферическая часть опухоли, вакуолизация клеток паренхимы опухоли, деструкция капилляров, отек стромы; *г* — центральная часть опухоли; уплотнение цитоплазмы, полиморфизм опухолевых клеток

державшая тканевую жидкость и рыхло расположенные соединительнотканые элементы, интенсивно инфильтрированные клетками иммунного ряда. Параллельно с некрозом опухоли в окружающих тканях происходят некродистрофические изменения с признаками умеренного воспаления (рис. 6)

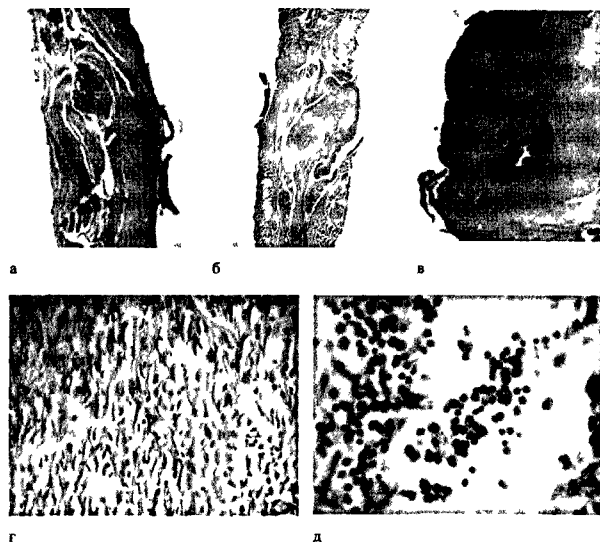


Рис. 6. Морфологические изменения саркомы М1 на 21-е сутки после комбинированной терапии:

а, б — подкожная клетчатка; отмечается развитие фиброзной ткани с микрополостями в месте расположения элиминированной опухоли; *в* — подкожная клетчатка; в толще фиброзной ткани имеется микрополость, содержащая клеточный детрит и лейкоциты; *г* — подкожная клетчатка; фиброзная ткань умеренно инфильтрирована круглоклеточными элементами, клетки фиброцитарного ряда активированы, кровеносные капилляры полнокровны; *д* — подкожная клетчатка; щелевидная полость, расположенная в толще фиброзной ткани, содержит клетки макрофагального и лимфоидного рядов

Таким образом, проведенные морфологические исследования позволили доказать, что сочетанная фотодинамическая и рентгенотерапия при использованных параметрах дает полную регрессию опухолей, в то время как самостоятельная ФДТ при применении таких же, как в сочетанной терапии, доз ФС и плотности энергии и самостоятельная рентгенотерапия в дозе, в 2 раза большей, чем использованная при сочетанной терапии, не приводят к полному уничтожению опухолевых клеток.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный метод сочетанной фотодинамической и рентгенотерапии саркомы М1 позволяет снизить применяемую суммарную очаговую дозу рентгеновского излучения (до 5 Гр однократно) при высокой эффективности лечения и получить полную регрессию опухолей у всех животных в группе.

2. Эффективность сочетанной фотодинамической и рентгенотерапии саркомы М1 зависит от дозы фотосенсибилизатора, последовательности применения ФДТ и рентгенотерапии, а в случае использования вначале ФДТ — от сроков проведения после нее рентгенотерапии. Оптимальным является использование ФС в дозе 5 мг/кг, применение в первую очередь рентгенотерапии или проведение ее на 1-е сутки после ФДТ.

3. Проведенные исследования позволяют рекомендовать сочетанное применения фотодинамической и лучевой терапии в клинических условиях для лечения опухолей мягких тканей различной локализации, в т. ч. радиорезистентных, максимально используя при этом возможности самой ФДТ с целью уменьшения суммарной поглощенной дозы ионизирующего облучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаркуша Н. Ф., Гончарова Н. Ю. Характеристика саркомы М1 крыс // Биологические науки. — 1990. — № 6. — С. 154–159.
2. Гельфонд М. Л., Барчук А. С., Васильев Д. В., Стуков А. Н. Возможности фотодинамической терапии в онкологической практике // Рос. биотерап. журн. — 2003. — № 4. — С. 67–71.
3. Залесский В. Н., Фильченков А. А. Апоптоз клеток опухолей желудочно-кишечного тракта при фотодинамической терапии // Вопросы онкологии. — 2004. — Т. 50, № 1. — С. 9–19.
4. Кублик Л. Н., Эйдус Л. Х., Ярмоненко С. П. Анализ радиочувствительности саркомы М1 у крыс // Труды Казахского института онкологии и радиологии. — 1969. — Том IV. — С. 29–35.
5. Линденбратен Л. Д., Королюк И. П. Медицинская радиология (основы лучевой диагностики и лучевой терапии). — М.: Медицина, 2000. — 544 с.
6. Лучевая терапия в лечении рака: Практическое руководство / Пер. с англ. Совместная работа группы международных экспертов в области радиационной онкологии под эгидой ВОЗ. — Патриарший издательско-полиграфический центр, 2000. — 338 с.
7. Лучевая терапия в лечении рака: Практическое руководство. — Лондон — Вайнхайм — Токио, 2000. — 338 с.
8. Пономарев Г. В., Решетников А. В., Иванов А. В., Странадо Е. Ф. Оценка биологической активности нового фотосенсибилизатора для клинического использования — комплекса хлорина Е6 // Фотодинамическая терапия / Материалы III Всероссийского симпозиума, Москва, 10–11 ноября 1999 г. — М., 1999. — С. 133–141.
9. Рябов М. В., Странадо Е. Ф., Волкова Е. Н. Фотодинамическая терапия местно-распространенного базальноклеточного рака кожи // Лазерная медицина. — 2002. — Т. 6, № 1. — С. 18–24.
10. Соколов В. В. Фотодинамическая терапия. Возможности и перспективы // Лазер и здоровье — 99 / Материалы международного конгресса, Москва, 8–10 декабря 1999 г. — М., 1999. — С. 3–15.
11. Соколов В. В., Филоненко Е. В., Сухин Д. Г. Фотодинамическая терапия. Возможности и перспективы // Фотодинамическая терапия / Материалы III Всероссийского симпозиума, Москва, 10–11 ноября 1999 г. — М., 1999. — С. 66–68.
12. Странадо Е. Ф. Механизмы действия фотодинамической терапии // Фотодинамическая терапия / Материалы III Всероссийского симпозиума, Москва, 10–11 ноября 1999 г. — М., 1999. — С. 3–15.
13. Странадо Е. Ф., Маркичев Н. А., Рябов М. В. Фотодинамическая терапия при раке слизистой оболочки полости рта, языка и нижней губы: Методические рекомендации. — Тверь: ООО «Губернская медицина», 2002. — 31 с.
14. Цыб А. Ф., Каплан М. А., Романко Ю. С. и др. Лечение злокачественных опухолей кожных и слизистых покровов с помощью фотодинамической терапии // Фотодинамическая терапия / Материалы III Всероссийского симпозиума, Москва, 10–11 ноября 1999 г. — М., 1999. — С. 109–114.
15. Цыб А. Ф., Каплан М. А. Возможности и перспективы применения фотодинамической терапии // Рос. мед. вести. — 2002. — Т. 7, № 2. — С. 19–25.
16. Чиссов В. И., Казачкина Н. И., Фомина Г. И. и др. Хлорин р6 и его производные как новые фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии рака // Рос. онкол. журн. — 1999. — № 5. — С. 22–25.
17. Bugelski P. J., Porter C. W., Dougherty T. J. Autoradiographic distribution of hematoporphyrin derivative in normal and tumor tissue of the mouse // Cancer Res. — 1981. — Vol. 41. — P. 4606–4612.
18. Corti L., Skarlatos J., Boso C. et al. Outcome of patients receiving photodynamic therapy for early esophageal cancer // Int. J. Radial. Oncol. Biol. Phys. — 2000. — Vol. 47. — P. 419–424.
19. Dougherty T. J. Photodynamic therapy — new approaches // Seminars in Surgical Oncology. — 1989. — Vol. 5. — P. 6–16.
20. Dougherty T. J. Studies on the structure of porphyrins contained in photoporphyrin II // Photochem. Photobiol. — 1987. — Vol. 46, No. 5. — P. 569–573.
21. Dougherty T. J. Photodynamic therapy. Basic principles and clinical applications. — New-York — Basel — Hong-Kong, 1993. — P. 145–150.
22. Fritsch C., Becker-Wegerich P. M., Schulte K. W. et al. Treatment of a large superficial basal cell carcinoma of the breast: combination of photodynamic therapy and surgery controlled by photodynamic diagnosis // Hautarzt. — 1996. — Vol. 47. — P. 438–442.
23. Heier S. K., Rothman K. A., Heier L. M., Posenthal W. S. Photodynamic therapy for obstructing esophageal cancer: Light dosimetry and randomized comparison with Nd: YAG laser therapy // Gastroenterology. — 1995. — Vol. 109, No. 1. — P. 63–73.
24. Lam S., Crofton C., Cory P. Combined photodynamic therapy (PDT) using photofrin and radiotherapy (XRT) versus radiotherapy alone in patients with inoperable distribution non-small cell bronchogenic cancer // Proc. Soc. Photoopt. Instrum. Eng. — 1991. — Vol. 1426. — P. 20–28.
25. McCaughan J. S., Hicks W., Laufman L. et al. Palliation of esophageal malignancy with photoradiation therapy // Cancer. — 1984. — Vol. 54. — P. 2905–2910.

26. *Ortner M. A., Liebertruth J., Schreiber S. et al.* Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma // *Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 114, No. 3. — P. 536–542.
27. *Ost D.* Photodynamic therapy in lung cancer // *Oncology.* — 2004. — Vol. 14, No. 3. — P. 32.
28. *Pass H. I.* Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use // *J. Nat. Cancer Inst.* — 1993. — Vol. 85, No. 6. — P. 443–456.
29. *Pass H. I., Pogrebniak H. W.* Photodynamic therapy for thoracic malignancies // *Semin. Surg. Oncol.* — 1992. — Vol. 8. — P. 217–225.
30. *Pass H. I., Tochner Z., Delaney T. et al.* Transthoracic endoscopic photodynamic treatment of malignant mesothelioma // *Lancet.* — 1991. — Vol. 337. — P. 359.
31. Photodynamic Therapy: Reviews in Contemporary Pharmacotherapy / Eds. *S. Johnson, F. N. Johnson.* — Marius Press, Special Issue, 1999. — 72 p.
32. *Schun M., Nseyo U. O., Potter W. R. et al.* Photodynamic therapy for palliation of locally recurrent breast carcinoma // *J. Clin. Oncol.* — 1987. — Vol. 5 — P. 1766–1770.
33. *Schweitzer V. G., Bologna S., Batra S. K.* Photodynamic therapy for treatment of esophageal cancer: a preliminary report // Reprint from *Laryngoscope* 103. — June 1993. — P. 699–703.
34. *Sitnik T. M., Hampton J. A., Henderson B. W.* Reduction of tumour oxygenation during and after photodynamic therapy *in vivo*: effects of fluency rate // *Brit. J. Cancer.* — 1998. — Vol. 77, No. 9. — P. 1386–1394.