

УДК 616-006: 615.849.19

## ЛАЗЕРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

## Часть I

А. О. Хоров

Кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии  
УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*Обзор основных областей и направлений использования лазерных технологий в медицине, в онкологии. Показана история становления и успехи применения лазеров с целью диагностики и в лечебных целях. Подробно описаны основные направления лазерной медицины, такие как лазерная диагностика, хирургия, фотодинамическая терапия и низкоинтенсивная лазерная терапия.*

**Ключевые слова:** лазер, онкология, лазерная диагностика, лазерная хирургия, фотодинамическая терапия, низкоинтенсивная лазерная терапия.

*The article presents the review of the basic areas and directions of use of laser technologies in medicine and oncology. The history of formation and successes of application of lasers for the purpose of diagnostics and for medical purposes are shown. The basic directions of laser medicine such as laser diagnostics, surgery, photodynamic therapy and low intensive laser therapy are described in detail.*

**Key words:** laser, oncology, laser diagnostics, laser surgery, photodynamic therapy, low intensive laser therapy.

Светотерапия (фототерапия) имеет давнюю историю. Уже с античных времен в медицине с успехом применяется гелиотерапия. С начала XIX века гелиотерапия активно использовалась во Франции для лечения туберкулеза, рахита, цинги, ревматизма, отеков и других заболеваний. В 1877 г. Downes и Blunt продемонстрировали бактерицидный эффект излучения ультрафиолетовой (УФ) области спектра. В 1855 г. в Швейцарии Rikli была открыта гелиотерапевтическая клиника, где для лечения начали использовать также и искусственный (электрический) свет. Finsen в 1895 г. широко применил электрический свет для лечения оспы и УФ – туберкулеза кожи. За разработанные методы фототерапии в излечении более 800 больных Finsen был удостоен в 1903 г. Нобелевской премии. С тех пор он заслуженно считается основателем этой дисциплины. В эти же годы были детально изучены механизмы действия УФ, инфракрасного и видимого спектра на центральную и вегетативную нервную систему, кроветворение и сердечно-сосудистую систему, на иммунные и ферментативные системы.

С начала 60-х гг. XX века в медицине получил широкое развитие новый способ фотолечения – лазерная терапия, когда было начато изучение биологического действия открытого оригинального вида света – лазерного излучения. Лазер, как термин-аббревиатура, образован из начальных букв английской фразы «Light amplification by stimulated emission of radiation», что в переводе означает усиление света с помощью вынужденного излучения. «Вынужденность» излучения происходит после стимуляции внешним электромагнитным полем атомов рабочего вещества (это могут быть рубин, гелий, неон, азот, пары меди, аргон и др.), которое испускает электромагнитные волны различной длины оптического диапазона. Первый лазер, с рубином в качестве рабочего вещества, был создан в 1960 г. За открытые физические явления, послуживших основой для создания оптического квантового генератора, или лазера, Басов Н.Г., Прохоров А.М. и Ч. Таунс в 1964 г. были удостоены Нобелевской премии.

Лазерное излучение представляет собой электромагнитное излучение оптического диапазона (от ультрафиолетового до инфракрасного), не имеющее аналога в природе. Источником лазерного излучения являются оптические квантовые генераторы. В основу их работы положено явление образования и усиления электромаг-

нитных волн с вынужденным излучением квантовых систем (молекул, атомов, ионов) из рабочего вещества. Этот процесс можно описать как переход электронов в рабочем веществе под влиянием внешнего воздействия с низких энергетических уровней на вышерасположенные, т.е. в возбужденное состояние. Однако пребывание электронов на этих уровнях неустойчиво, и они достаточно быстро (примерно через 10-8 с) возвращаются в исходное состояние. То есть атом может самопроизвольно (спонтанно) или вынужденно (под влиянием внешней электромагнитной волны) перейти в состояние с меньшим запасом энергии, излучая при этом квант света (фотон).

Лазерное излучение отличается от света любых других известных источников монохроматичностью (имеет фиксированную длину волны и частоту), когерентностью (упорядоченностью распределения фазы излучения во времени и пространстве), поляризованностью и изотропностью (ориентация векторов напряженности электрических и магнитных полей световой волны в плоскости, перпендикулярной световому лучу) [4, 8, 10, 18].

Экспериментальные и клинические наблюдения свидетельствуют о зависимости физиологического эффекта лазерного излучения от используемой длины волны, плотности потока энергии и общей дозы излучения. Плотность потока энергии или доза облучения – концентрация энергии на единице площади засвечиваемого пятна ( $\text{Дж}/\text{см}^2$ ) – является ключевым понятием в лазерной медицине. Влияние дозы лазерного излучения на биологические эффекты подчиняются закону Арндта-Шульца. Малые значения (0,04-0,4  $\text{Дж}/\text{см}^2$ ) – зона нечувствительности, или физиологического состояния. Доза 0,4-4  $\text{Дж}/\text{см}^2$  соответствует оптимальной лазерной биостимуляции. Плотность энергии в 4-100  $\text{Дж}/\text{см}^2$  наряду с положительной биостимуляцией на уровне организма приводит к биодепрессии, связанной с частичным разрушением клеток. При этом температура в зоне воздействия повышается до 40-50° С, что обеспечивает дополнительную термостимуляцию клеток. При дальнейшем увеличении дозы происходит биодеструкция и при значениях 400  $\text{Дж}/\text{см}^2$  – обугливание тканей.

В зависимости от клинических задач, современные лазеры классифицируются по активному веществу (твердотопливные, газовые, жидкостные, полупроводниковые), по длине волны излучения (ультрафиолетового, видимого, инфракрасного и перестраиваемого диапазо-

нов), по режиму генерации излучения (импульсные, непрерывные), а также по степени безопасности [18].

С конца 70-х годов в мире интенсивно исследуется биологическое действие лазерного излучения. Первые исследования были посвящены оценке основных механизмов воздействия лазерного излучения на клеточном уровне: на клетку в целом и ее включения (протоплазму, ядро, митохондрии и т.д.). В этот же период была создана микроскопическая система управления лазерным лучом, изучены особенности поглощения лазерного излучения различными биологическими средами. В последующем начато и продолжается до сих пор изучение лазерного воздействия на организм в целом, на органы, ткани, в том числе опухолевые. При этом было установлено, что лазерное высокоинтенсивное излучение можно использовать в качестве «светового» ножа, а также для коагуляции и испарения опухоли. Была создана зеркально-шарнирная система управления лучом, в эксперименте отработаны методики лазерной коагуляции опухолей кожи и слизистых оболочек, разработаны оперативные вмешательства на различных органах с использованием лазерного излучения, методы лазерной диагностики. В середине 60-х годов прошлого века почти одновременно в нашей стране и за рубежом начали проводить целенаправленные исследования по изучению возможностей лазерного излучения при лечении злокачественных новообразований [5].

Сегодня уже очевидно, что прогресс медицинской науки и техники, клинической медицины в значительной степени определяется достижениями в области квантовой электроники и, прежде всего, неисчерпаемыми терапевтическими возможностями лазерного излучения. Более того, за 50 лет экспериментально-клинических исследований биологического действия лазерного излучения сформировалась специфическая научно-практическая область – лазерная медицина, или лазерология (термин предложен акад. А.К. Полонским). Лазерная диагностика, хирургия, фотодинамическая терапия и низкоинтенсивная лазерная терапия являются основными направлениями данной отрасли [1, 12, 16].

Как известно, важнейшей задачей фундаментальной и клинической онкологии является поиск новых способов терапии больных, особенно пациентов, которым невозможно проведение радикального лечения. Это привело к разработке и внедрению в клиническую онкологию широкого спектра лазерных технологий. В настоящее время лазерные технологии широко применяются для радикального и паллиативного лечения доброкачественных и злокачественных новообразований, а также их диагностики.

#### **Лазерное излучение высокой интенсивности**

В ряде случаев, когда традиционные способы специальной терапии злокачественных новообразований по тем или иным причинам невыполнимы, методом выбора могут стать лазерные технологии. Среди них наиболее эффективными оказались различные варианты лазерной гипертермии и фотодинамическая терапия опухолей.

Уже первые эксперименты на клеточных культурах опухолей и опухолевой ткани показали выраженное цитотоксическое воздействие лазерного излучения на опухолевые клетки, ведущее к деструкции опухоли [Кавецкий Р.Е. и др., 1966; Плетнев С.Д. и др., 1968, 1970; Minton I., Ketcham A., 1964; Klein E. Et al., 1964, 1965; Rounds D. Et al., 1965; Goldman L., Rockwell K., 1966, и др.]. Было также установлено, что характер и степень выраженности лазериндуцированного разрушающего воздействия на опу-

холь напрямую зависят от параметров излучения: длины волны, мощности в выходном пучке, плотностей мощности и энергии на объекте, способности проникать в различные биологические среды и отражаться от них и т.д.

Кроме того, на основании результатов проведенных исследований был сделан один из основополагающих выводов: лазерное излучение не обладает ионизирующим и кумулятивным (способностью накапливаться в биологических тканях) эффектами на организм, т.е. основными, лимитирующими лечение онкологических больных, факторами. Это положение было очень важным для обоснования применения лазерного излучения в клинической онкологии, поскольку оно дает возможность лечить больных, у которых уже исчерпаны все существующие возможности традиционных методов специального лечения. Прежде всего, именно у данной категории пациентов лазеротерапия занимает одно из ведущих мест в комплексном лечении злокачественных новообразований [Плетнев С.Д. и др., 1980-1987; Улащик и др.] [10, 18, 19]. В настоящее время, с внедрением портативных полупроводниковых (диодных) лазеров, интенсивно разрабатываются комплексные программы по внедрению в клинику достижений фотобиологии и фотомедицины, что позволило значительно расширить диапазон лазерных технологий в онкологической практике.

**Лазерная гипертермия опухолей.** Методы гипертермического воздействия лазерного излучения на опухоли в зависимости от технических решений его проведения могут различаться. Так, облучение опухоли или раневой поверхности после ее удаления расфокусированным пучком излучения приводит к испарению и, как вариант антибластики, является достаточно эффективным методом профилактики рецидивов. При разрушении опухолевой ткани умеренно сфокусированным лучом лазера – лазерной коагуляции – можно удалять небольшие опухоли, выполнять циторедуктивные операции и осуществлять контролируемый гемостаз. Наконец, сфокусированным лазерным излучением можно иссекать опухоли с окружающими тканями – лазерная хирургия. Очевидно, что все эти методы приводят к одному конечному результату – гибели клеток и деструкции опухоли, однако их следует рассматривать как отдельные формы лазерной терапии, поскольку показания и противопоказания к применению каждого из этих методов различны [10]. Однако несомненно, что лазеры уже давно и хорошо зарекомендовали себя в хирургической клинике как эффективный инструмент для коагуляции и рассечения тканей, остановки кровотечения.

К настоящему времени в онкологии наиболее востребованы фотокоагуляция (деструкция) и интерстициальная лазерная гипертермия опухолей (Laser induced thermotherapy – LITT), широко используемые для лечения злокачественных и доброкачественных опухолей различной локализации. В основе метода лазерной фотокоагуляции и интерстициальной гипертермии опухоли лежит применение лазерного излучения высокой мощности в контактном режиме. Вследствие активного поглощения света опухолевыми клетками развивается гипертермия, приводящая к тепловому некрозу опухоли. Термическое разрушение опухолей выполняется при наружных и внутренних локализациях опухолей (эндоскопические операции) в качестве радикального, паллиативного и симптоматического способов лечения. Очень высоко значение лазерной коагуляции и гипертермии в лечении рецидивов злокачественных опухолей.

Кроме того, лазерная гипертермия вызывает повреждение сосудистой стромы опухоли. Связанная с этим ишемия и гипоксия тканей, а также сенсibilизация опухолевых клеток к цитостатикам посредством синхронизации митотического цикла приводят к повышению чувствительности опухоли к лучевому и лекарственному воздействию и снижению клон химиорезистентных злокачественных клеток. Поэтому с онкологических позиций селективную фотодеструкцию или гипертермию опухоли следует рассматривать не только как самостоятельный способ лечения, но, прежде всего, как компонент комбинированного и комплексного лечения, включающего хирургическое вмешательство, лучевую терапию и полихимиотерапию.

Очевидно, что наиболее перспективно термическое разрушение опухолей малой толщины. Например, при начальных поражениях кожи или ранних стадиях рака дыхательного, пищеварительного, мочевыделительного трактов и половой системы. Надо отметить, что в настоящее время во многих странах лазерная гипертермия стала рутинным компонентом мультимодального лечения злокачественных новообразований [10, 17].

#### Лазерное излучение низкой интенсивности

Низкоинтенсивное лазерное излучение находит самое широкое применение в онкологии. Варианты его клинического использования представлены в виде фотодинамической терапии, лазерной диагностики и лазерного излучения низкой интенсивности как самостоятельного метода лечения.

**Фотодинамическая терапия опухолей (ФДТ).** Клиническая эффективность лазерной гипертермии опухолей значительно возрастает при использовании фотодинамического эффекта. Такой вид лазерного лечения опухолей получил название фотодинамической терапии. ФДТ основана на использовании способности опухолевых тканей накапливать некоторые введенные в организм вещества – фотосенсибилизаторы (ФС) – в значительно большей степени по сравнению с окружающими здоровыми. При последующем облучении опухоли светом в видимом диапазоне (400-700 нм), спектральный состав которого соответствует спектру поглощения ФС, развивается флуоресценция, а затем в клетках опухоли индуцируются фотохимические реакции. Среди них наиболее изучены такие, как возбуждение молекул ФС, ряд молекулярных энергетических переносов, высвобождение синглетного кислорода и других высокореактивных цитотоксических веществ. Последние вступают в реакции с жизненно важными клеточными структурами (митохондриями, лизосомами, плазматическая мембрана, ядро) и через цитокиновые механизмы ведут к развитию воспалительной реакции, апоптозу и некрозу клеток опухоли, повреждению клеток сосудистого эндотелия, индуцирующего нарушение микроциркуляции крови, тромбоз. Результатирующим итогом этих процессов является деструкция опухоли. [1, 13, 15, 16, 27, 31].

В свою очередь, воспалительные реакции после ФДТ стимулируют пролиферацию макрофагов и лимфоидных клеток и их функциональную активность в зоне опухоли, что активизирует местный противоопухолевый иммунитет [27, 31]. Таким образом, при комбинации тропности ФС к злокачественной ткани и селективной доставки света создаются условия для обеспечения эффективной противоопухолевой терапии с одновременным ограничением повреждения окружающей нормальной ткани. Флуоресценция не является составляющей частью противоопухолевого цитотоксического эффекта ФДТ, но в каче-

стве самостоятельного метода широко используется в диагностике опухолей.

Таким образом, для обеспечения фотодинамического эффекта необходим ФС, видимый свет и кислород воздуха. В качестве источника видимого света используется низкоинтенсивный лазер, а ФС – вещества, которые селективно накапливаются в опухолевой ткани, интенсивно поглощают свет, хорошо проникающий через ткани (т.е. длиной волны более 400 нм) и обладают фотохимической активностью. Всем этим требованиям соответствуют производные порфирина (фотогем, фотосенс), вещества хлороинового ряда (фотодитазин, радахлорин, фотолон) и др. Важный компонент индуцированных ФДТ биохимических процессов в опухолях – наличие активных форм кислорода. Если кислород в системе отсутствует или его менее 2%, клетки не восприимчивы к ФДТ.

Пионером в изучении ФС считается Оскар Раб (Oscar Raab) [49], который обнаружил, что под влиянием солнечного света в присутствии небольших концентраций некоторых природных красителей (акридин, эозин, флуоресцеин) происходила гибель микроорганизмов парамеции, в то время как без воздействия света они не погибали. В 1950 г. синтезирован первый ФС – производное гематопорфирина (HpD), что и стало началом новейшей истории ФДТ. В дальнейшем проведено множество исследований по диагностике и лечению злокачественных опухолей с помощью производных гематопорфирина [24, 28, 29, 32, 33, 34, 35, 37, 39, 40, 51]. В странах Европы наиболее популярен ФС «Фоскан» (Великобритания), отличающийся высокой противоопухолевой эффективностью при низких дозах введения и облучения [38].

Необходимо отметить большой вклад белорусских ученых в решение ряда вопросов ФДТ. Так, в МПО «НИ-ОПИК» был создан ФС «Фотосенс». Клинические испытания в ГУ «НИИ ОМР им. Н.Н. Александрова» показали его эффективность при лечении больных раком кожи и базалиомой, с кожными метастазами рака молочной железы и меланомы. Однако были выявлены и недостатки: наличие выраженного болевого синдрома во время облучения опухоли лазером, длительное (в течение 3-4 месяцев) выведение «Фотосенса» из организма. Затем под руководством проф. Г.П. Гуриновича (институты фотобиологии и физики НАН РБ) был синтезирован ФС хлорин Еб. Экспериментальные и клинические испытания в ГУ «НИИ ОМР им. Н.Н. Александрова» показали его высокую эффективность [24, 25, 36, 47]. В ОАО «Белмедпрепараты» совместно с НПО «Биотехновация» (г. Москва) создан препарат «Фотолон», относящийся к ФС третьего поколения. С 2001 г. он с успехом применяется для флуоресцентной диагностики и ФДТ рака кожи и слизистых оболочек (вульвы, пищевода, прямой кишки и др.), кожных метастазов меланомы и рака молочной железы, предраковых заболеваний шейки матки [26, 42]. Еще один отечественный ФС третьего поколения – трикарбоданиновый индолениновый краситель, ковалентно связанный с глюкозой (ТИКС) – создан в лаборатории спектроскопии НИИ прикладных физических проблем им. А.Н. Севченко. ТИКС прошел испытания *in vitro* и *in vivo*. Благодаря связыванию с глюкозой препарат избирательно накапливается в злокачественных клетках и тканях, что существенно повышает его противоопухолевую эффективность [9, 45].

В настоящее время в мире накоплен большой опыт лечения злокачественных новообразований с использованием ФДТ. В течение последних лет ФДТ успешно применяется для лечения опухолей, резистентных к лекар-

ственной терапии; с целью реканализации – при стенозирующем или поверхностном раке дыхательных путей, пищевода и желудка; при раке мочевого пузыря, толстой кишки, эндометрия и гениталий, а также при раке кожи, меланоме и внутрикожных метастазах, глиобластоме головного мозга [3, 11, 13, 23, 46, 50]. Другой очевидной областью применения ФДТ является ее совместное использование с хирургическим вмешательством или химиотерапией при мезотелиоме плевры или карциноматозе брюшины.

Важно, и клинический опыт об этом свидетельствует, что внедрение в практическую онкологию лазерных технологий сделало возможным оказание достаточно эффективной помощи ранее инкурабельным больным и увеличение продолжительности их жизни при высоком качестве.

ФДТ с успехом применяется и в других областях медицины. Так, в 80-е годы XX века компанией Novartis Pharmaceuticals (Канада) для лечения злокачественных опухолей был синтезирован ФС «Визудин» [44]. В то же время препарат применяется в офтальмологии для ФДТ возрастной дегенерации макулы [30], при субфовеальной хориоидальной неоваскуляризации [52].

Кроме того, в клинику внедряются различные модификации ФДТ, направленные на лечение инфекционно-аллергических и инфекционных заболеваний, болезней, связанных с аутоиммунными и иммунодефицитными состояниями организма. В настоящее время активно изучаются возможности использования ФДТ в качестве эффективного способа антимикробной терапии в хирургии [3, 7, 12, 13, 43], а также для лечения и профилактики некоторых видов сердечно-сосудистой патологии [2].

**Лазерная диагностика в онкологии.** Одним из признанных методов раннего выявления опухолей кожи и слизистых оболочек по праву считается неинвазивная флуоресцентная лазерная диагностика. Она предполагает введение в организм фотосенсибилизатора – вещества, которое избирательно накапливается в опухоли и при обработке его светом флуоресцирует. Метод основан на регистрации обратно рассеянного низкоинтенсивного лазерного излучения плотными биотканями с различной оптической плотностью и жидкой биологической средой со сформированными в ней искусственными и естественными центрами рассеяния [5, 6]. Облучение с помощью специальной аппаратуры позволяет получить изображение такой опухоли в виде светящегося очага на более темном фоне здоровой ткани, а используя флуоресцентный спектрометр, можно мониторировать количество ФС в опухоли и здоровых окружающих тканях, тем самым контролировать процесс лечения.

Флуоресцентная детекция используется для выявления и уточнения границ предопухолевых состояний, доброкачественных и злокачественных новообразований и их рецидивов в коже (рак, меланома, саркома Капоши, кожные метастазы рака), слизистых оболочках (бронхов, шейки матки) и других локализаций. Важный клинический аспект фотодиагностики в онкологии – высокий флуоресцентный контраст опухоли и окружающей здоровой ткани – дает возможность проводить органосохраняющее лечение без повреждения окружающей опухоль нормальной ткани. Необходимо отметить существенный вклад отечественных ученых в разработку проблемы лазерной диагностики: ими разработаны современные высокоэффективные фотосенсибилизаторы, методология выявления опухолей ряда локализаций [9, 14, 17-19, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 36, 42, 45, 47, 48, 53, 54, 55, 56–59, 66-69].

### Литература

1. Буйлин, Б.А. Низкоинтенсивные лазеры в хирургии: реальность и перспективы / Б.А. Буйлин, Е.И. Брехов, В.И. Брыков // *Анналы хирургии*. – 2003. – №2. – с.8.
2. Возможности использования фотодинамической терапии для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний / И.Н. Возовиков [и др.] // *Кардиологический вестник*. [Электронный ресурс]. – 2006.-Т.13, №1. – Режим доступа: [http://old.consilium-medicum.com/media/cardio/06\\_01/52.shtml](http://old.consilium-medicum.com/media/cardio/06_01/52.shtml). – Дата доступа: 21.11.09.
3. Гейниц, А.В. Фотодинамическая терапия в лечебной практике / А.В. Гейниц, Р.Ф. Баум, А.М. Зарецкий // *Лечащий врач*. – 2005. – №2 – С. 74–75.
4. Гельфонд, М.Л. Фотодинамическая терапия в онкологии. / М.Л. Гельфонд// *Практическая онкология*. – 2007. – Т. 8, № 4 – с.204-210
5. Гуреев, А.Д., Лазерная диагностика жидких биологических сред / Гуреев, А.Д., Котова С.П.// *Известия Самарского научного центра РАН*. – 2000. – Т.2. – № 1. – С.40-43.
6. Гуреев, А.Д. Неразрушающее диагностирование биотканей с использованием методики обратного рассеяния низкоинтенсивного лазерного излучения/ Гуреев, А.Д., Котова С.П.// *Препринт ФИАН*. – 1999. – №22. – с.16.
7. Дуванский, В.А. Фотодинамическая терапия и экзогенный оксид азота в комплексном лечении гнойных ран мягких тканей / В.А. Дуванский, М.П. Толстых, С.А. Петрин // *Хирургия*. – 2004. – №10. – С.59–62.
8. Дурнов, Л.А. Руководство по детской онкологии / Л.А. Дурнов. – М.: «Миклош», 2003. – С.175–188.
9. Ковалентно связанный с глюкозой индотрикарбоданин в качестве фотосенсибилизатора для фотодинамической терапии злокачественных опухолей: патент ВУ 7296 С1 30.09.2005 г. – С 07D 209/04, С 09В 23/06, А 61Р 35/00 / Е.С. Воропай [и др.]; заявитель Белорусск. гос. ун-т. – № а 20020154; заявл. 26.02.2002.
10. Лазеры в клинической медицине. Руководство для врачей/ С.Д. Плетнев [и др.]; под общ. ред. С.Д. Плетнева. – М.: Медицина, 1996. – 432 с.
11. Миронов, А.В. Фотодинамическая терапия рака – новый эффективный метод диагностики и лечения злокачественных опухолей / А.Ф. Миронов // *СОЖ*. – 1998. – №8. – С. 32–40.
12. Низкоинтенсивная лазерная терапия / Под ред. С.В. Москвина, В.А. Буйлина. – М.: ТОО «Техника», 2000. – 724 с.
13. Основные направления фотодинамической терапии в медицине / Р.М. Салмин [и др.] // *Новости хирургии*. – 2008. – Т. 16 – № 3.– С. 155 – 162.
14. Оценка эффективности фотодинамической терапии саркомы М1 с «Фотогемом», «Фотосенсом», препаратом хлорина Е6 / Н.В. Бурмирова [и др.] // *Физическая Медицина*. – 2005. – № 1. – С. 35-38.
15. Соколов, В.В. Фотодинамическая терапия / В.В. Соколов, Р.И. Якубовская, Е.А. Лукьянец // *Энциклопедия клинической онкологии: Руководство для практикующих врачей* / Под общ. ред. М.И. Давыдова, Г.Л. Вышковского и др. – М.: РЛС, 2004. – С. 1341–1347.
16. Терапевтическая эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения / А.С. Крюк [и др.]; под ред. А.С. Крюка. – Минск: Наука и техника, 1986. – 231 с.
17. Угляница К.Н., *Общая онкология: учебное пособие*/ К.Н. Угляница, Н.Г. Луд, Н.К. Угляница. – Гродно: ГрГМУ, 2007. – 818 с.
18. Улащик, В.С. *Общая физиотерапия*. / Улащик В.С. – 3-е издание, стереотипное. – Минск: Книжный дом, 2008. – 512с.
19. Улащик, В.С. *Физиотерапия: новые направления, аппараты и методы* / В.С. Улащик // *Здравоохранение*. – 2009. – №9. – С. 57–63.
20. Фармакоэкономический анализ фотодинамической терапии с Фотолоном при цервикальной интраэпителиальной неоплазии II – III ст. / Ю.П. Истомин [и др.] // *Здравоохранение*. – 2007. – № 6. – С. 77-81

21. Фотодинамическая диагностика при поверхностном раке мочевого пузыря // Залуцкий [и др.] / Актуальные вопросы урологии: материалы VI Белорусско-польского междунар. симпозиума, Витебск, 10-11 окт. 2003г. – Витебск, 2003 – С.50-52.
22. Фотодинамическая терапия в комплексном лечении злокачественных опухолей / Е.Ф. Странадко [и др.] // Экспер. онкология. – 2000. – Т.22. – С. 362–364.
23. Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей основных локализаций с препаратами фотосенсибилизатора (результаты трёхлетних наблюдений) / В.В. Странадко [и др.] // Вопр. онкологии. – 1995. – Т. 41, № 1. – С. 134–138.
24. Хлорин е6 – первый отечественный фотосенсибилизатор для фотодинамической терапии злокачественных опухолей / Э.А. Жаврид [и др.] // Материалы юбилейной конференции, посвященной 40-летию НИИ ОМР, Минск, 20-22 июня 2000 г./ НИИ ОМР; под ред. проф. И.В. Залуцкого. – Минск, 2000. – С. 138-148.
25. Хлорин е6 при фотодинамической терапии злокачественных опухолей / Э.А. Жаврид [и др.] // Новые лекарственные средства: синтез, технология, фармакология, клиника: материалы Междунар. научн. конф., Минск, 14–16 ноября 2001. – Минск, 2001. – С. 48–49.
26. Экспериментальные исследования Фотолона как средства для фотодинамической диагностики и терапии злокачественных новообразований / П.Т. Петров [и др.] // Человек и лекарство: материалы X российского национального конгресса, Москва, 7-11 апреля 2003 г. – Москва, 2003 – С. 20-25.
27. A comparison of the effects of photodynamic therapy on normal and tumor blood vessels in the rat microcirculation / M.W. Reed [et al.] // Radiat. Res.- 1989. – Vol. 119., № 3, – P. 542 – 552.
28. A prospective phase II study on photodynamic therapy with Photofrin II for centrally located early-stage lung cancer / K. Furuse [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1993. – Vol.11. – P.1852-1857.
29. Bonnett, R. Photosensitizers of the porphyrins and phthalocyanine series for photodynamic therapy / R. Bonnett // Chem. Soc. Rev. – 1995. – Vol.24. – P.19-33.
30. Bylisma, G.W. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy / G.W. Bylisma, R.H. Guymer // Clin. Exp. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 88, № 5. – P. 322–334.
31. Fingar, V. H. Vascular effects of photodynamic therapy / V.H. Fingar // J. Clin. Laser Med. Surg.- 1996. – Vol. 14, № 5. – P. 323–328.
32. Kato, H. Experiences with Photodynamic Therapy in early gastric Cancer / H. Kato // Onkologie. – 1992. – Vol.15. – P.232-237.
33. Kelly, J.F. Photodynamic destruction of human bladder carcinoma/ J.F. Kelly, M.E. Snell, M.C. Berenbaum // Brit. J. Cancer. – 1975. – Vol.31. – P.237-244.
34. Kennedy, J.C. Photodynamic Therapy with endogenous protoporphyrin IX: Basic principles and present clinical experience/ J.C. Kennedy, R.H.Pettier, D.C. Pross // J. Photochem. Photobiol. – 1990. – Vol.6. – P.143-148.
35. Kessel, D. Photosensitization with derivatives of hematoporphyrin / D.Kessel // Int. J. Rad. Biol. – 1986. – Vol.49. – P.901-907.
36. Kostenich, G.A. Experimental grounds for using chlorin e6 in the photodynamic therapy of malignant tumors / G.A. Kostenich, I.N. Zhuravkin, E.A. Zhavrid // J. Photochem. Photobiol. B. – 1994. – Vol. 22, № 3. – P. 211–217.
37. Mang, T.S. Time and sequence dependent influence of in vivo photodynamic therapy survival by hyperthermia / T.S. Mang, T.J. Dougherty // Photochem Photobiol. – 1985. – Vol.42. – P.533-540.
38. McCaffrey, T. Effect of tumor depth and surface illumination on tumor response in patients treated with Foscan-mediated photodynamic therapy (PDT) / T. McCaffrey, A.K. D’Cruz, M. Biel // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2003. –Vol. 22. – P. 503.
39. Muller, P.J. Photodynamic therapy of malignant brain tumors / P.J. Muller, B.C. Wilson // Can. J. Neurol. Sci. – 1990. – Vol.17. – P.193-198.
40. Murine pharmacokinetics and antitumour efficacy of the photodynamic sensitizer 2-[1-hexyloxyethyl]-2-devinyl pyropheophorbide-a / D.A. Bellnier [et al.] // J. Photochem. Photobiol. – 1993. – Vol.20 – P.55-61.
41. Nelson, J.S. Mechanism of tumor destruction following photodynamic therapy with hematoporphyrin derivative, chlorin and phthalocyanine / J.S. Nelson, L.H. Liaw, A. Orenstein // J. Nat. Cancer Inst. – 1988. – Vol.80. – P.1599-1605.
42. New aspects of clinical application of PDT with Photolon (Fotolon) / P.T. Petrov [et al.] // 12 Intern. Congress of the European Medical Laser Association in conjunction with the World Association of Laser Therapy, Prague, 20-22 September 2007: book of abstracts. – Prague, 2007 – P. 18.
43. Optical monitoring and treatment of potentially lethal wound infections in vivo / M.R. Hamblin [et al.] // The J. of Infections Diseases. – 2003. – Vol. 187. – P.1717–1726.
44. Pangka, V. S. Diels–Alder reactions of protoporphyrin XI dimethyl ester with electron deficient alkynes / V.S. Pangka, A. R. Morgan, D. Dolphin // J. Org. Chem. – 1986. – Vol. 51, № 8. – P. 1094–1100.
45. Photodynamic laser therapy in the transparency region of biotissues using tricarbo-cyanine dyes as photosensitizers / E.S. Voropay [et al.] // Proceedings SPIE. – 2002. – Vol. 4749. – P. 221-227.
46. Photodynamic therapy / Th.O. Dougherty [et al.] // J. Nat. Cancer Inst. – 1998. – Vol. 90. – P.889–905.
47. Photodynamic therapy with chlorin e6 for skin metastases of melanoma / S.V. Sheleg [et al.] // Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. – 2004. – Vol. 20, № 1. – P. 21–26.
48. Photophysical properties of a chlorin, a potent sensitizer for photochemotherapy / D. Brault [et al.] // Photochem. Photobiol. – 1988. – Vol. 47, № 1. – P. 151–154.
49. Raab, O. Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien / O. Raab // O. Zeitung Biol. – 1900. – № 39. – P. 524-526.
50. The history of photodetection and photodynamic therapy / R. Ackroyd [et al.] // Photochem. Photobiol. – 2001. –V. 74. – №5. – P. 656–669.
51. The place of bronchoscopic photodynamic therapy in advanced unresectable lung cancer: experience of 100 cases/ K. Moghissi [et al.] // Europ. J. Cardiothorac. Surg. – 1999. – Vol.15(1) . – P.1-6.
52. Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: Three-year results of an open-label extension of 2 randomized clinical trials — TAP report no. 5./ M.S. Blumenkranz [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 120, № 10. – P. 1307-1314.

Поступила 30.09.2010