

PHOTODYNAMIC CANCER THERAPY: A NOVEL EFFECTIVE METHOD FOR THE MALIGNANT TUMORS DIAGNOSTICS AND TREATMENT

A. F. MIRONOV

A novel method for malignant tissues diagnostics and treatment, photodynamic cancer therapy (PDT), is considered. The general principles of the method and mechanisms of tumor destruction are revised. First and second generation PDT sensitizers are described and their characteristics are compared. The most promising trends of the method development are outlined.

Рассмотрен новый метод диагностики и лечения злокачественных опухолей – фотодинамическая терапия рака. Изложены основные принципы метода, механизмы разрушения опухолей, дана оценка сенсибилизаторов первого и второго поколений. Указаны перспективные направления развития нового метода.

© Миронов А.Ф., 1996

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РАКА – НОВЫЙ ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

А. Ф. МИРОНОВ

Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня каждый пятый человек в мире умирает от рака. Онкологические заболевания чрезвычайно разнообразны и затрагивают глубинные механизмы жизнедеятельности клетки. Борьба с раком затруднена, поскольку заболевание связано с перерождением собственных клеток, механизм которого пока далек от окончательного понимания. Раковые клетки отличаются от нормальных двумя важными особенностями. Во-первых, они теряют способность останавливаться в своем размножении при достижении соседних родственных им клеток. Во-вторых, в своем безудержном делении они заполняют не только те места, что предназначены для их нормальной жизнедеятельности, но и другие пространства, им обычно не принадлежащие. Сегодня считается доказанным, что развитие раковой опухоли начинается из одной мутированной клетки. К моменту обнаружения опухоль обычно содержит $10^9 - 10^{10}$ переродившихся клеток. В то же время значительное число клеток, иногда более половины, по-прежнему остаются нормальными. Поэтому при удалении опухоли желательно использовать методы, позволяющие селективно устранять лишь переродившиеся клетки. К сожалению, существующие подходы, включая операции с высокоэнергетическими лазерами, различные радиоизотопные методы, химиотерапия, не обладают подобной селективностью.

Поиск эффективных и щадящих методов лечения ведется по разным направлениям и одним из них, несомненно, является фотодинамическая терапия рака. Еще в начале двадцатого столетия было обнаружено, что раковая клетка обладает одним чрезвычайно интересным свойством – она может селективно накапливать и некоторое время удерживать окрашенные вещества, как находящиеся в организме (эндогенные порфирины), так и вводимые в него извне (экзогенные порфирины). Возникла идея воздействовать на этот участок светом с длиной волны, возбуждающей лишь данные соединения, причем общая энергия света должна быть

невысокой, чтобы не происходило поражения находящихся рядом здоровых клеток. Эта идея была реализована в 1978 году американским профессором Т. Догерти, который сообщил об успешном лечении первых 25 пациентов. В дальнейшем метод фотодинамической терапии рака (ФДТ) получил развитие в Англии, Франции, ФРГ, Италии, Японии, Китае, ряде других стран, а с 1992 года и в нашей стране.

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

СУЩНОСТЬ МЕТОДА ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РАКА

В отличие от большинства способов, используемых в онкологии, при ФДТ необходимо сочетание химиотерапевтических и физических методов воздействия. Отдельно взятые сенсибилизатор и низкоэнергетическое лазерное облучение практически не оказывают должного влияния.

На практике метод включает четыре этапа (рис. 1). На первом этапе пациенту вводят, обычно внутривенно, раствор сенсибилизатора. Второй этап продолжительностью от нескольких часов до трех суток необходим для накопления сенсибилизатора в опухоли. При этом в зависимости от химической природы вещества и типа опухоли устанавливается определенное соотношение концентрации сенсибилизатора в опухоли и окружающей нормальной ткани. Для используемых сегодня препаратов это отношение колеблется от 3 до 10. На этом этапе по флуоресценции сенсибилизатора судят о размерах опухоли и ее расположении. На третьем этапе пораженный участок облучают светом определенной длины волн в течение 15–20 минут. В качестве источника света обычно используется лазер и система световодов, которая позволяет доставлять свет во внутренние органы. В участках опухоли, содержащих сенсибилизатор, развиваются высокотоксичные фотохимические превращения, которые при-

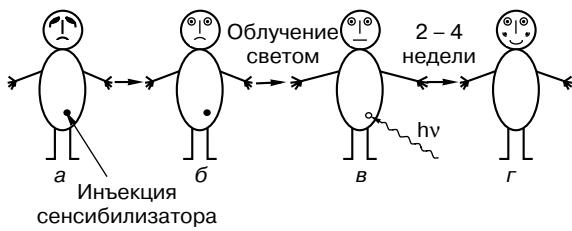


Рис. 1. Основные этапы фотодинамической терапии рака.

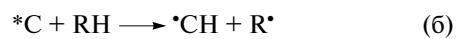
а – Введение сенсибилизатора в организм; б – накопление сенсибилизатора в опухоли, диагностика опухоли; в – облучение пораженного участка красным светом; г – некроз опухоли.

водят к гибели раковых клеток. При этом соседние нормальные клетки сохраняются. Четвертый этап продолжительностью от 2 до 4 недель приводит к разрушению злокачественной опухоли и к частичному или полному восстановлению пораженных участков.

МЕХАНИЗМЫ ДЕСТРУКЦИИ РАКОВОЙ КЛЕТКИ

Транспорт сенсибилизатора к клетке осуществляется за счет различных компонентов крови, среди которых большое значение имеют комплексы белков с липидами, так называемые липопротеиды низкой плотности. Методами флуоресцентной микроскопии было показано, что сенсибилизаторы первоначально адсорбируются на внешней мембране клетки, в течение нескольких часов проходят через мембрану внутрь клетки и затем адсорбируются на внутренних мембранных органеллах, таких, например, как митохондрии.

В результате освещения в клетке начинаются фотохимические процессы, в основе которых лежат два механизма. Реакции первого типа включают процессы, в которых образующаяся активная форма сенсибилизатора непосредственно взаимодействует с молекулой субстрата. Общий механизм по типу I представлен уравнениями (а) – (г):



На первом этапе (а) молекула сенсибилизатора С под действием света переходит в возбужденную форму *C . Последняя реагирует с субстратом клетки, давая два радикала (б). Гидрированная форма сенсибилизатора (стадия в) окисляется кислородом воздуха в исходную структуру. Радикал субстрата $R\cdot$ может окислять либо другие субстраты, либо присоединять кислород, образуя перекисные радикалы RO_2^\cdot (г).

При втором механизме (тип II) возбужденная молекула сенсибилизатора взаимодействует с кислородом, давая активную синглетную форму кислорода 1O_2 . Последняя обладает значительно большей подвижностью по сравнению с формой *C (тип I) и более активно окисляет внутренние элементы клетки. Механизм по типу II обычно преобладает при ФДТ.

Молекула сенсибилизатора С (рис. 2) при облучении переходит из основного состояния S_0 в синглетное состояние S_1 и затем в результате потери части энергии – в долгоживущее триплетное состояние T_1 . На стадиях синглетного и частично триплетного состояний сенсибилизатор может участвовать в фотохимических реакциях типа I. При достаточном времени жизни триплетного состояния и энергии, превышающей 94 кДж, возможно образование синглетного кислорода 1O_2 , согласно переходу 5. В этом

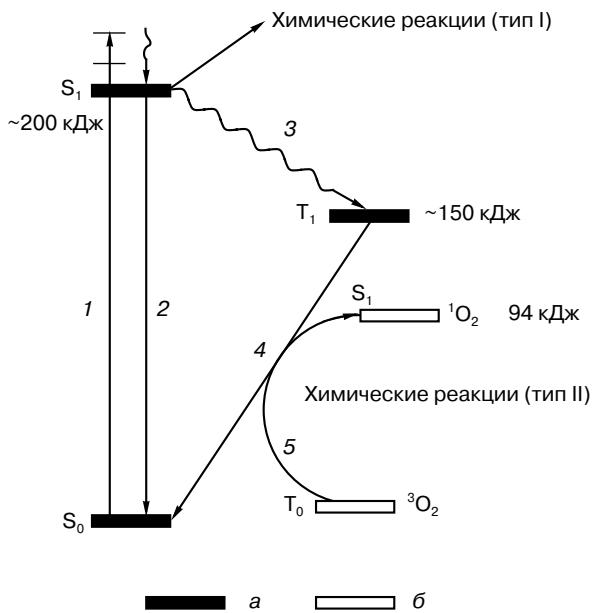


Рис. 2. Общая схема электронных переходов возбужденных сенсибилизаторов и образования синглетного кислорода.

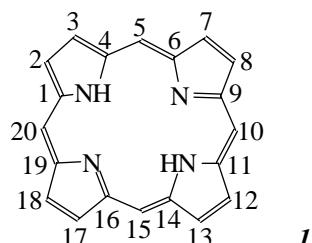
1 – Поглощение; 2 – флуоресценция. Время жизни зависит от межмолекулярного взаимодействия; 3 – внутрисистемная конверсия; 4 – фосфоресценция; 5 – переход триплетного кислорода 3O_2 в синглетный кислород 1O_2 . Уровни энергии сенсибилизатора (а) и кислорода (б).

случае некроз клетки протекает, в основном, по типу II. На рис. 3 показаны реакции окисления некоторых биологически активных соединений синглетным кислородом. Это могут быть ненасыщенные липиды (реакции 1 и 2), из которых построены биологические мембранны, аминокислоты в составе белков (3, 4) и другие молекулы.

СЕНСИБИЛИЗАТОРЫ ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ НА ОСНОВЕ ПОРФИРИНОВ

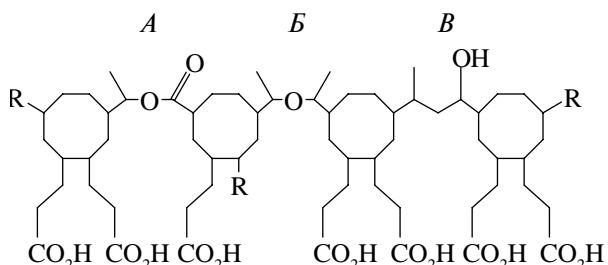
Развитие и становление фотодинамической терапии рака тесно связано с разработкой первых сенсибилизаторов на основе порфиринов. В связи с этим целесообразно хотя бы кратко остановиться на этом классе природных соединений. Порфирины и их гидрированные аналоги – хлорины и бактериохлорины – играют важную роль в природе. Они входят в состав таких известных белков, как гемоглобин, миоглобин, ферментов каталазы, пероксидазы и многочисленной группы цитохромов. Эти гемопротеиды участвуют в транспорте кислорода и обеспечении животных организмов энергией. Фотосинтез и родственные ему процессы выполняются второй обширной группой порфиринов – хлорофиллами и бактериохлорофиллами. Первая группа порфиринов выступает в форме железных комплексов, а хлорины и бактериохлорины содержат магний.

В основе всех порфириновых соединений лежит сопряженное макроциклическое кольцо (I), состоящее из четырех пиррольных остатков, соединенных между собой метиновыми мостиками. Хлорины имеют два добавочных атома водорода (вместо двойной связи) в положениях 17 и 18, а бактериохлорины – 4 атома водорода в положениях 7, 8, 17 и 18. Более полные сведения о распространении порфиринов в природе и их свойствах можно получить в специальных изданиях, приведенных в конце статьи.



Нумерация порфиринов по номенклатуре
IUPAC

Большое количество порфиринов было исследовано в качестве сенсибилизаторов для ФДТ. Наиболее перспективным среди них оказался гематопорфицин IX, и именно на его основе Липсон с сотрудниками в 1961 году получил так называемое “производное гематопорфирина”, которое Т. Догерти применил при лечении своих первых пациентов. И сегодня в медицинской практике наиболее широко используются препараты на основе гематопорфирина. Это Фотофрин в США и Канаде, Фотосан в ФРГ, НрД в Китае и Фотогем в России. Многочисленными работами, включая ряд наших исследований, показано, что образующийся по методике Липсона продукт состоит из мономерных порфиринов, димеров и высокомолекулярных олигомеров. Причем именно последние обладают наибольшей активностью при ФДТ. Порфириновые макроциклы в олигомерах соединены тремя типами связи – сложноэфирной (A), простой эфирной (B) и углерод-углеродной связью (B).



Одна из возможных структур олигомерного гематопорфирина.

Предполагается, что олигомеры при попадании в клетку подвергаются расщеплению по связи A и B, высвобождая мономерные порфирины. Этим

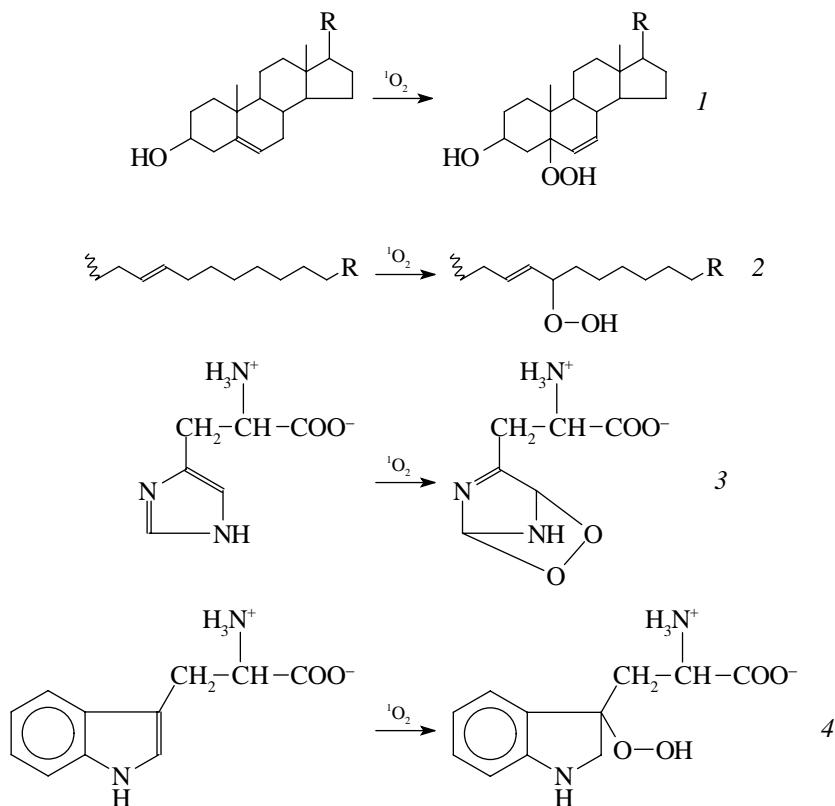


Рис. 3. Некоторые реакции ${}^1\text{O}_2$ с биомолекулами: окисление холестерина (1), ненасыщенных липидов (2), гистидина (3) и триптофана (4).

можно объяснить повышение флуоресценции опухоли при ФДТ, несмотря на то, что первоначально накапливающиеся там олигомеры имеют слабое свечение. Таким образом, можно говорить о том, что олигомеры выполняют роль переносчиков мономерных порфирина в клетку.

В настоящее время в ряде стран заканчивается клиническая проверка препаратов на основе гематопорфирина. При этом только в США курс лечения за период с 1978 по 1993 гг. прошли свыше 5000 больных. В результате получено разрешение на использование препарата Фотофрин 2 при различных типах рака. В нашей стране во второй половине 80-х годов под руководством автора этой статьи был разработан первый отечественный сенсибилизатор Фотогем, который в период с 1992 по 1995 год прошел клиническую проверку и с 1996 года разрешен для медицинского применения.

СЕНСИБИЛИЗАТОРЫ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ

Наряду с ныне используемыми препаратами активно исследуются новые соединения, получившие название сенсибилизаторов второго поколения. Основные требования к этим пигментам можно сформулировать следующим образом: 1) они долж-

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

Если бы удалось найти соединение, обладающее всеми этими свойствами, то можно было бы говорить об идеальном сенсибилизаторе для ФДТ. Многочисленные полученные соединения лишь приближаются к этому стандарту. Первые четыре требования являются достаточно очевидными и не требуют пояснений. Пункт 5 нельзя рассматривать в отрыве от следующего пункта 6 – флуоресценция сенсибилизатора, необходимая для диагностики опухоли, и генерация синглетного кислорода (терапия) взаимосвязаны между собой и необходим разумный компромисс между этими требованиями. Для эффективной генерации синглетного кислорода сенсибилизатор должен иметь высокий квантовый выход триплетного состояния, достаточно

продолжительное время жизни ($10^{-4} - 10^{-2}$ с) и энергию триплетного состояния не ниже 94 кДж/моль для возможности передачи энергии молекуле кислорода. Квантовый выход синглетного кислорода является ключевым параметром при подборе сенсибилизатора. Большое значение имеет также наличие интенсивного максимума в красной и ближней инфракрасной части спектра. Это связано с тем, что видимый свет плохо проникает через кожу и ткани. Обширные и глубокорасположенные опухоли не могут быть освещены, и возможности ФДТ снижаются. На рис. 4 показано прохождение света различных длин волн через кожу и клетчатку с указанием распределения энергии.

Производные хлорофилла а и бактериохлорофилла а

Упомянутые выше природные пигменты интенсивно изучают с целью создания сенсибилизаторов второго поколения. Они имеют приемлемые спектральные характеристики – 660 – 740 нм и 770 – 820 нм и достаточно высокие квантовые выходы синглетного кислорода. Немалое значение имеет также и то, что для этих соединений существует широкая сырьевая база: ежегодный биосинтез хлорофилла на нашей планете составляет около одного миллиарда тонн. Биотехнология позволяет выращивать биомассу, содержащую лишь один из изомеров – хлорофилл а и бактериохлорофилл а. К настоящему времени опубликованы в печати и запатентованы сотни возможных сенсибилизаторов. Мы укажем здесь в качестве примеров лишь некоторые из них.

Природный хлорофилл а (2) недостаточно устойчив для использования в ФДТ. Большой стабильностью обладает феофорбид а (3), который получают удалением иона магния и сложноэфирной группы (фитола). Феофорбид имеет интенсивный максимум поглощения в области 660 нм и хорошо генерирует синглетный кислород. Его недостатком,

однако, является слабая растворимость в воде. Поэтому предложены многочисленные производные феофорбива с двумя, тремя и более карбоксильными группами. Следующим важным производным хлорофилла является хлорин e_6 (4). Три кислотных остатка обеспечивают этому сенсибилизатору хорошую растворимость в воде. Среди производных хлорина особенно удачными оказались моно- и диамиды с природной аспарагиновой кислотой, получившие название МАСЕ (5) и DACE (6). Они более успешно накапливаются в опухоли и легко выводятся из организма. Широкие исследования в области хлорина e_6 в течение ряда лет проводились в Белоруссии под руководством профессора Г.П. Гуриновича. Результатом работ явилось создание препарата на основе хлорина e_6 , который проходит сейчас клинические испытания.

Интересным сенсибилизатором на основе хлорофилла оказался пурпурин 18 (7a, R = $-\text{CH}=\text{CH}_2$). Выполненные в нашей лаборатории, а также в США группой профессора К. Смита исследования показали исключительную перспективность этого соединения для получения новых сенсибилизаторов. Так, химическая модификация винильной группы позволила получить производные с такими электроотрицательными группами, как ацетильная (7b) и формильная (7b), у последней основной максимум поглощения смешается до 740 нм! Если вспомнить, что сам хлорофилл и его производные имеют эту полосу около 660 нм, то подобный сдвиг в красную часть спектра следует признать весьма значительным.

С целью улучшения гидрофильных свойств пурпуринов были получены спиртовые производные (7g, d). Еще большей растворимости можно добиться, раскрыв ангидридный цикл в пурпурине действием оснований. К сожалению, хлорины (8a – d) уже не обладают теми спектральными характеристиками, которые имеют их предшественники. В этой связи представляет интерес способность

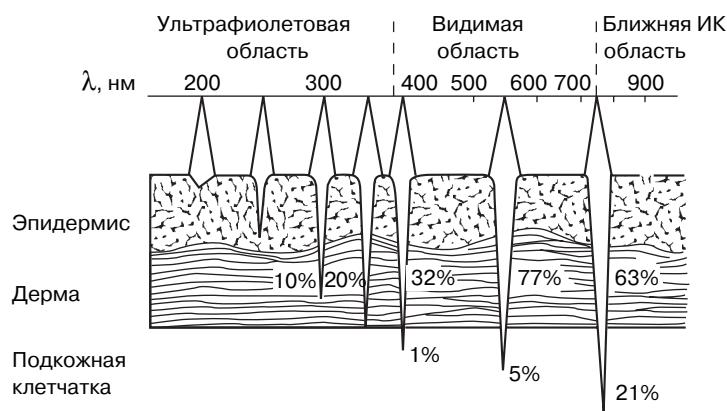
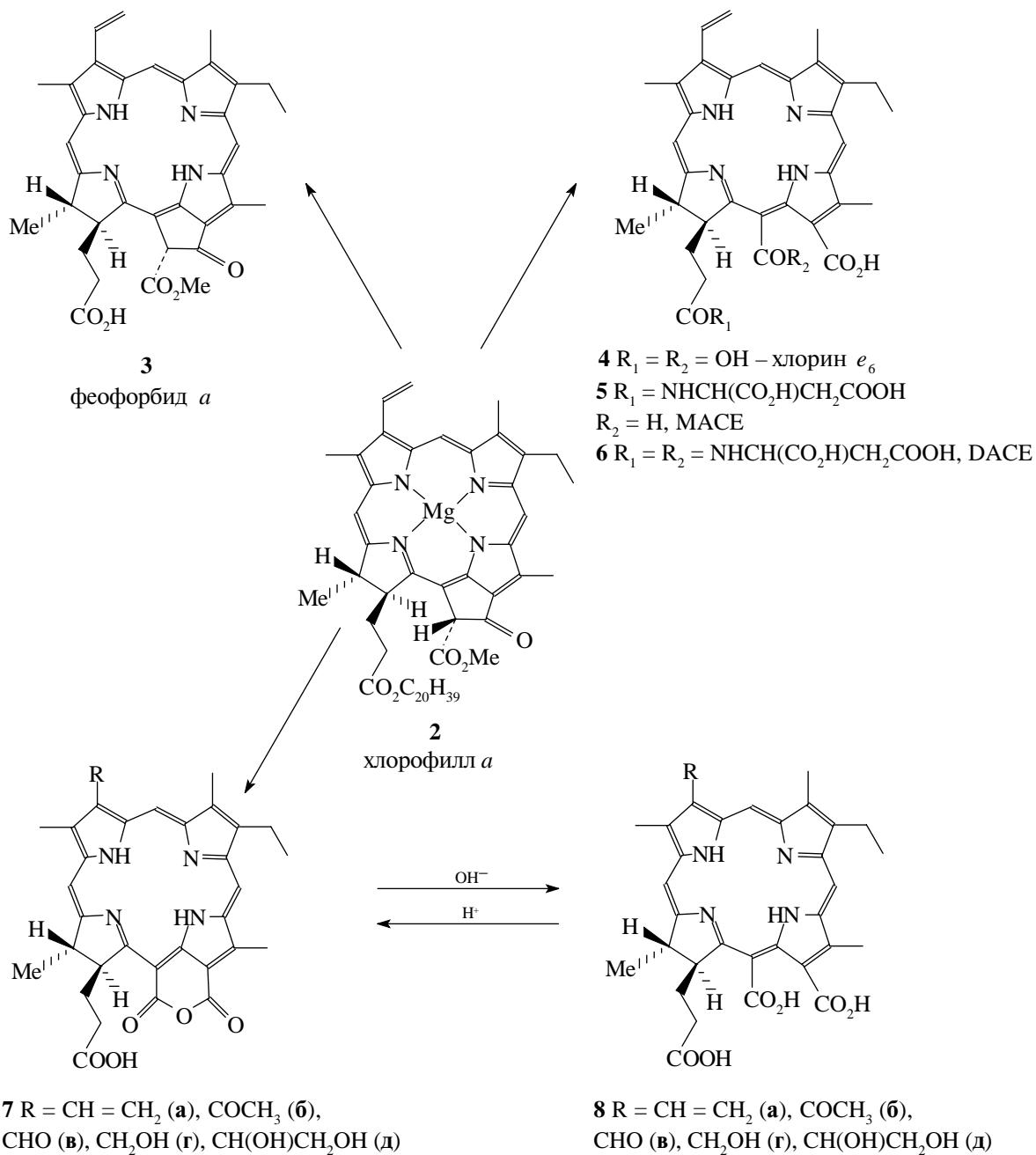


Рис. 4. Дифференциальная светопроницаемость кожи.



Сенсибилизаторы второго поколения на основе хлорофилла *a*.

хлоринов (**8**) в кислой среде снова переходит в пурпурини. Поскольку опухоль имеет повышенную кислотность, то можно ожидать, что хлорины, попадая в эти ткани, будут превращаться в циклические формы, выгодные для облучения.

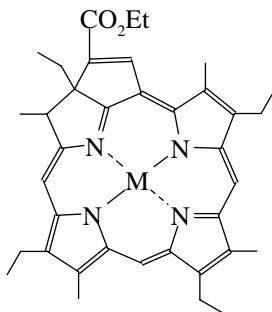
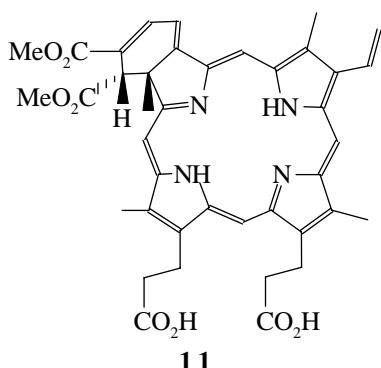
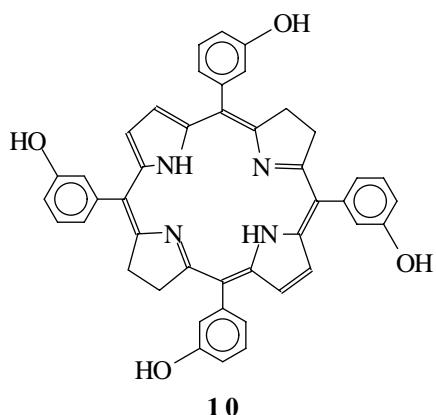
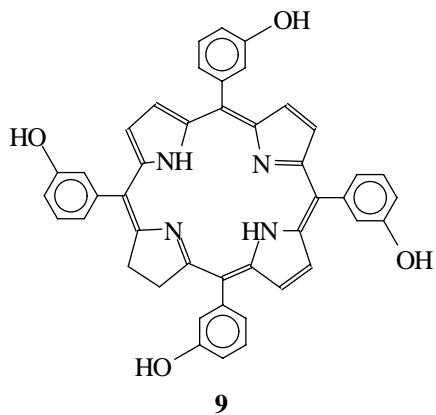
Бактериохлорофилл *a* – основной фотосинтетический пигмент пурпурных бактерий – отличается

от хлорофилла *a* дополнительным гидрированием двойной связи в положениях 7 и 8. Это приводит к смещению основной полосы поглощения в ближнюю ИК-область примерно на 100 нм. По аналогии с хлорофиллом *a* получены производные бактериохлорофилла и среди них сравнительно недавно в нашей лаборатории – бактериопурпурин с интенсивной полосой поглощения в районе

820 нм. Производные бактериохлорофилла по своим спектральным и фотофизическими характеристикам являются перспективными соединениями для ФДТ, но исследования в этой области по-настоящему разворачиваются только в последние годы.

Синтетические хлорины и бактериохлорины

Наряду с природными хлорофиллами существует большое число синтетических ди- и тетрагидропорфиринов, для которых уже успешно проведены биологические и клинические испытания.

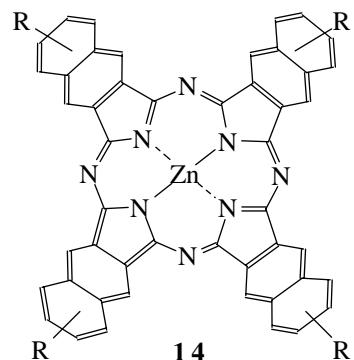
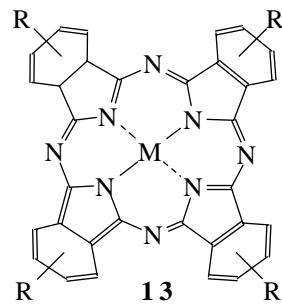


12M = 2H, Sn, Zn

В Англии профессор Р. Боннетт предложил в качестве сенсибилизаторов тетрагидроксифенилхлорин (9) и соответствующий бактериохлорин (10). Эти соединения имеют интенсивные максимумы в области 650 и 735, прекрасно генерируют синглетный кислород и обладают низкой фототоксичностью. Хлорин (9) под торговым названием Темопорфин успешно проверяется в клинике. Два дигидропорфирина – бензопорфирин (11) и этиопурпурин (12) – хорошо показали себя в серии предклинических и клинических испытаний. Однако эти сенсибилизаторы плохо растворяются в воде, что требует приготовления их липосомальных форм для введения в организм.

Тетраазапорфирины

Тетраазапорфирины представляют собой порфирины с четырьмя атомами азота вместо мезо-углеродных мостиков. Наиболее изученными соединениями этого ряда являются фталоцианины и нафталоцианины.



Фталоцианины (**13**, M = 2H) имеют четыре бензольных кольца, сопряженных с макроциклом. Для них характерно наличие высокointенсивного пика в области 670 нм. Известно большое количество фталоцианинов с различными заместителями R и ионами металла в макроцикле. Комплексы с цинком, алюминием и кремнием проявляют повышенную биологическую активность. Особенно хорошие результаты получены для цинкового комплекса фталоцианина с четырьмя гидроксильными группами (**13**, M = Zn, R = OH) и холестерином в качестве аксиального лиганда к центральному иону металла.

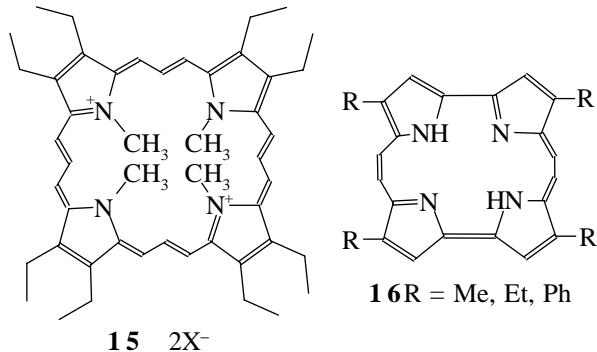
Серьезная трудность при работе с фталоцианинами связана с их высокой гидрофобностью и необходимостью в связи с этим использовать липосомы. Для повышения растворимости в воде получают сульфирированные металлокомплексы фталоцианинов (**13**, R = SO₃H, M = Al). К сожалению, при этом может образовываться смесь соединений, различающихся как количеством, так и положением сульфогрупп в макроцикле. Степень сульфирования сильно влияет на биологическую активность. Показано, что для алюминиевого комплекса фталоцианина активность возрастает в ряду: AlФцS4 → → AlФцS3 → AlФцS2, где S2 – S4 обозначают количество сульфогрупп в макроКольце.

Нафталоцианины (**14**) имеют максимум поглощения в области хорошей проницаемости света через ткани при 750 – 780 нм, продолжительное время жизни триплетного состояния и эффективно генерируют синглетный кислород. К сложностям работы с этими соединениями относятся их высокая гидрофобность и, как следствие, плохая растворимость в воде. Одним из достоинств нафталоцианинов является возможность использования при работе с ними сравнительно недорогих и компактных диодных лазеров. В заключение следует отметить, что в 1994 году начаты клинические испытания препарата Фотосенс – алюминий-сульфофталоцианина, разработанного коллективом авторов во главе с членом-корреспондентом Российской Академии наук Г.Н. Ворожцовым. Это первое использование фталоцианинов при ФДТ рака.

Аналоги порфирина

В поисках новых сенсибилизаторов предложены аналоги порфирина, имеющие иной тип сопряжения между пиррольными кольцами. В качестве примера можно указать на “расширенный порфирин” (**15**), у которого мезо-мостики заменены на сопряженную цепочку из трех углеродных атомов. Результатом этого является смещение основного максимума поглощения до 783 нм. Однако квантовый выход синглетного кислорода в этом случае оказался низким. Дальнейшее расширение порфиринового макроцикла до пяти углеродных атомов с тремя двойными связями смещает максимум поглощения

до 997 нм, но при этом соединение вообще теряет способность к генерации синглетного кислорода.



Более близкими к порфиринам являются порфицены (**16**). По спектральным характеристикам они находятся между сенсибилизаторами первого и второго поколения: основной максимум поглощения лежит в области 630 – 660 нм и его интенсивность в 15 раз превосходит интенсивность аналогичной полосы в порфиринах. Для порфиценов характерно хорошее накопление в опухоли и низкая фототоксичность кожи.

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ФДТ

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

Другим принципиально новым подходом в ФДТ является предложенный канадским ученым Д. Кеннеди метод, основанный на таком регулировании биосинтеза порфирина, при котором избыточно образующиеся в организме эндогенные порфирины сами направляются в опухоль. Естественно, что при этом отпадает необходимость введения в организм внешних сенсибилизаторов. Как же это происходит? Рассмотрим основные этапы биосинтеза порфирина в организме.



На первом этапе под действием определенных ферментов, включая АЛК-синтетазу, образуется δ -аминолевулиновая кислота (δ -АЛК) – предшественница всех порфиринов, образующихся в дальнейшем в ходе биосинтеза. δ -АЛК через ряд стадий превращается в протопорфирин IX и его комплекс с железом – протогем. Последний осуществляет контроль за образованием δ -АЛК по механизму обратной связи. Чем больше его синтезируется в клетке, тем сильнее ингибируется фермент АЛК-синтетаза и, соответственно, меньше образуется δ -АЛК. При добавлении δ -АЛК “со стороны” контроль биосинтеза нарушается и образующиеся в значительном количестве порфирины начинают накапливаться в опухоли.

Метод Кеннеди предполагает местное нанесение δ -АЛК в форме крема. Для освещения в этом случае используется обычная проекционная лампа. Полное излучение наблюдается в четырех случаях из пяти, что является очень высоким показателем. В настоящее время АЛК-ФДТ активно используется в ряде лабораторий для лечения кожных злокачественных заболеваний. В перспективе предполагается применение метода и для других типов опухолей при пероральном введении препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методу фотодинамической терапии рака чуть больше 15 лет. За это время выполнен огромный объем клинических исследований. Успешно прошли курс лечения тысячи людей. Препарат Фотофрин разрешен для лечения рака легких, желудка, пищевода, матки, мочевого пузыря. В нашей стране завершены клинические испытания препарата Фотогем и на стадии проверки находится сенсибилизатор Фотосенс. Растет число новых сенсибилизаторов, которые либо уже испытываются, либо в скором времени такие испытания будут начаты. Ниже перечислены эти сенсибилизаторы, зарубежные фирмы, на которых осваивается их производство, и уровень их испытаний:

- | | | |
|--------------------------------------|--|-----------|
| 1. δ -АЛК | Dusa Pharmaceuticals, США | Фаза I |
| 2. Темопорфин | Scotia Pharmaceuticals Ltd, Великобритания | Фазы I/II |
| 3. Моно-аспартил-хлорин e_6 (MACE) | Nippon Petroleum Chemical, Япония | Фаза I |

4. Sn-этиопурпурин	PDT System Inc., Santa Barbara, США	Фазы I/II
5. Порфицины	Cytopharm, США	Предклинические испытания
6. Бензопорфирины	Quadra Logic Technologies, Канада	Фаза II
7. Zn-фталоцианины	Ciba Geigy, Швейцария	Фаза I

Приведенный перечень свидетельствует о серьезном интересе, который проявляют деловой мир к развитию фотодинамической терапии рака.

ЛИТЕРАТУРА

1. Порфирины: структура, свойства, синтез / Под ред. Н.С. Ениколопяна. М.: Наука, 1985. 333 с.
2. Миронов А.Ф. Фотосенсибилизаторы на основе порфиринов и родственных соединений // Итоги науки и техники. Совр. пробл. лаз. физ. М.: ВИНТИИ, 1990. Т. 3. 224 с.
3. Красновский А.А. Синглетный молекулярный кислород и первичные механизмы фотодинамического действия оптического излучения. // Там же.
4. Черняева Е.Б. и др. Механизмы взаимодействия фотосенсибилизаторов с клетками. // Там же.
5. Химическая энциклопедия. Порфирины. М., 1995. Т. 4. С. 144 – 149.
6. Химическая энциклопедия. Хлорофиллы. М., 1995. Т. 5.

* * *

Андрей Федорович Миронов, профессор, зав. кафедрой химии и технологии тонких органических соединений, декан Факультета биотехнологии и органического синтеза Московской государственной академии тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова, академик Российской Инженерной академии. Научные интересы связаны с химией природных и синтетических порфиринов и хлоринов, их металлокомплексов. Под его руководством разработан первый отечественный сенсибилизатор Фотогем для фотодинамической терапии рака, создаются препараты второго поколения на основе природных хлорофиллов. Автор свыше 250 научных публикаций, обзоров, двух монографий.