

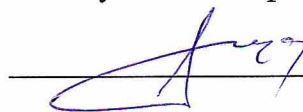
МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Тульский государственный университет»

Медицинский институт
Кафедра «Онкология»

Утверждено на заседании кафедры
«Онкология»
«25» января 2023 г., протокол №6

Заведующий кафедрой



А.З. Гусейнов

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ
по проведению практических (семинарских) занятий
по дисциплине (модулю)
«Фотодинамическая терапия в онкологии»

основной профессиональной образовательной программы
высшего образования – программа подготовки кадров высшей
квалификации в ординатуре

по специальности подготовки
31.08.57 Онкология

Идентификационный номер образовательной программы: 310857-01-23

Тула 2023 год

Разработчик(и):

А.З. Гусейнов, зав. кафедрой, д.м.н., профессор
(ФИО, должность, ученая степень, ученое звание)


(подпись)

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – медицинская технология, заключающаяся во введении в организм фотосенсибилизатора (ФС), с последующим облучением видимым светом нетепловой интенсивности в диапазоне 400-760 нм, что приводит к серии каскадных реакций, и в конечном итоге – к образованию активных форм кислорода.

Классическое определение ФДТ было дано Е.Ф. Странадко, который рассматривал ее как метод локальной активации видимым красным светом накопившегося в опухоли ФС, что активирует продукцию кислорода с последующим разрушением атипичных клеток.

История изучения фотодинамической терапии в медицине

Терапевтические свойства света использовались при лечении заболеваний более трёх тысяч лет. И только с прошлого века начинается использование их преимуществ в медицине в связи с развитием ФДТ.

Первые исследования в области медицинского применения света – ФДТ при туберкулезном поражении кожи были выполнены датским физиком Н.Р. Финсенем.

В 1896 г. в Копенгагене был основан Финсенский институт светолечения, директором которого стал Н.Р. Финсен. В институте были разработаны способы лечения с помощью финсеновских дуговых ламп, а также терапевтические методы, позволившие увеличить лечебную дозу ультрафиолетового излучения при минимальном повреждении тканей.

Н.Р. Финсен в 1903 г. был удостоен Нобелевской премии в области физиологии и медицины.

Первое подробное описание эффекта химической фотосенсибилизации и фотодеструкции живых клеток было опубликовано в 1900 году в Мюнхенском университете, когда Оскар Рааб установил, что низкие концентрации акридинового оранжевого и других красителей, инертных в темноте, приводят к быстрой гибели инфузорий при облучении обычным солнечным светом.

Для определения данного феномена научный руководитель Оскара Рааба, профессор Герман фон Таппейнер ввел термин «фотодинамический эффект», который используется и в настоящее время.

В 1904 г. Г. фон Таппейнер и А. Джесионек для инициации специфической фотохимической реакции при лечении кожных заболеваний использовали в качестве фотосенсибилизатора (ФС) эозин.

Именно тогда появился термин «фотодинамическая реакция», обозначающий три составляющие: свет, краситель, поглощающий световое излучение, и кислород. Были доказаны фототоксичность гематопорфирина и эндогенных порфиринов и высокая эффективность светолечения при злокачественных поражениях кожи, резистентных к другим видам противоопухолевого воздействия. Также была продемонстрирована избирательность накопления ФС в опухолевых тканях.

В 1960 г. Ричард Липсон с соавт. обнаружил, что инъекции неочищенного препарата гематопорфирина (НР) приводят к флуоресценции неопластических образований, отчетливо наблюдающейся во время операций. Эта смесь была частично очищена до НРД (производного гематопорфирина), который был запатентован в 1974 г. под именем «Фотофрин-1».

Первое время НРД использовался только для флуоресцентной диагностики неопластических новообразований. Однако Липсон увидел терапевтический потенциал у данного препарата, и в 1966 г. были доложены результаты лечения рака молочной железы с использованием НРД как фотосенсибилизатора.

Начало широкого использования производных гематопорфирина в качестве фотосенсибилизаторов для ФДТ в клинической практике началось в 70-х годах с работ Томаса Дугерти с соавторами в Мемориальном институте онкологических исследований Розуэлл-Парк. В работе была показана высокая эффективность метода ФДТ в онкологии (из 113 злокачественных новообразований в 98 случаях наблюдалось полное и в 13 – частичное излече-

ние, и только двое пациентов оказались резистентными к лечению), что вызвало интерес у исследователей по всему миру и положило начало широкому применению данного метода в клинической практике.

В России ФДТ применяется с 1992 г., когда был создан первый отечественный ФС «Фотогем», относящийся к группе производных гематопорфирина.

В 1993 г. было получено разрешение на использование Фотофрина для лечения больных с ранней и поздней стадией рака легких, пищеварительного тракта и мочеполовой системы в Канаде, Нидерландах, Франции, Германии, Японии и США.

Отечественным аналогом Фотофрина является препарат Фотогем, созданный под руководством профессора Андрея Федоровича Миронова в Московской академии тонкой химической технологии имени М. В. Ломоносова. Клинические испытания, начатые в 1992 г., показали его высокую эффективность, и в 1996 г. Фотогем был разрешен Министерством здравоохранения РФ для широкого клинического использования.

В России активное развитие метода ФДТ и внедрение его в клиническую практику началось с конца 80-х – начале 90-х годов. К настоящему моменту, помимо препарата Фотогем, были созданы и прошли клинические испытания другие отечественные препараты – Фотосенс, Аласенс, Фотодитазин и Радахлорин.

Активно развивается не только синтез новых ФС, но и предлагаются принципиально новые подходы в ФДТ. Так, наряду с введением в организм экзогенных ФС, в 1990 г. Джеймс Кеннеди с коллегами предложил элегантный метод использования эндогенных порфиринов для ФДТ. Повышенное образование порфирина в организме достигается путем введения в организм 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК), которая является природным прекурсором протопорфирина IX (ПП-IX).

Также существуют попытки улучшить имеющиеся ФС путем присоединения к ним новых функциональных групп. Например, предлагается доставлять в опухолевые клетки неактивный комплекс ФС 13 (белковый линкер)-тушитель; его активация происходит только после разрыва линкера в результате взаимодействия с онкомаркерами внутри клетки. В другой работе описано использование магнитных наночастиц с присоединенным ФС, что позволяет значительно повысить избирательность его накопления в опухолевой ткани за счет воздействия внешнего высоко неоднородного магнитного поля.

Сегодня фотодинамическая терапия представляет собой самостоятельное и активно развивающееся направление в онкологии. В медицинской практике наиболее широко применяются препараты на основе порфирина и производных хлорина: Фотофрин – в США и Канаде, Фотосан – в ФРГ, НРД – в Китае, Фотогем, Фотодитазин и Радахлорин – в России, также идет активный поиск новых ФС.

В последние десятилетия ФДТ стала применяться не только для лечения злокачественных новообразований. Устойчивость патогенных возбудителей к традиционным антибиотикам стимулировала развитие антимикробной фотодинамической терапии (АФДТ).

Механизм фотодинамического эффекта

Механизм фотодинамического эффекта заключается в том, что ФС первоначально поглощает фотон с заданной энергией, и его молекула переходит в первое возбужденное синглетное состояние. Затем, в результате быстрой релаксации ФС переходит в более долгоживущее триплетное состояние и взаимодействует с молекулярным кислородом, преобразуя его либо в активные формы, либо в синглетный кислород (1O_2).

Если ФС не локализуется в клетке, его фотодинамическая активность относительно низка, несмотря на высокий выход синглетного кислорода. Внутриклеточными мишенями ФДТ служат митохондрии, эндоплазматический ретикулум, лизосомы, аппарат Гольджи, плазматическая мембрана. Повреждения данных структур запускают процессы, приводящие к клеточной гибели. Максимальная концентрация ФС в тканях достигается через 24-72 часа.

Большинство сенситизаторов не попадают в ядро, поэтому ФДТ не вызывает изменений ДНК и мутаций.

Фотоповреждение происходит при ФДТ по так называемым I и II типам реакций.

При I типе реакций молекулы ФС в триплетном состоянии взаимодействуют напрямую с молекулами биологического субстрата, в результате чего образуются радикалы биосубстрата и ФС, которые вступают, в свою очередь, во взаимодействие с молекулярным кислородом. При этом образуются свободные радикалы, играющие роль активных окислителей биологических структур.

В реакциях II типа энергия молекулы возбуждённого ФС передаётся сразу молекуле кислорода, в результате чего образуется синглетный кислород, который, благодаря своему свойству очень сильного окислителя биомолекул, является цитотоксическим для живых клеток. Реакции I типа играют незначительную роль в фотохимических процессах *in vivo*. Основную роль исполняют реакции II типа, это – опосредованное повреждение клеток.

Эффективность фотосенсибилизации определяется по существу квантовым выходом с образованием триплетного состояния ФС. С этого момента заканчивается световая и начинается темновая фаза фотодинамической реакции. Дезактивация метастабильного триплетного состояния протекает через взаимодействие с молекулярными структурами клетки. При этом возможно образование свободных радикалов ФС (тип I) или резонансный перенос энергии возбуждённого триплетного состояния ФС на молекулярный кислород с образованием синглетного кислорода (тип II). Такой индуцированный ФС переход нетоксичного триплетного кислорода ($^3\text{O}_2$) в синглетный ($^1\text{O}_2$) и обуславливает цитотоксичное действие соединения. Находясь в возбуждённом состоянии, кислород вступает в реакции с различными биологическими молекулами, окисляя их с образованием свободных радикалов и перекисей. В результате начинается каскад фотодинамических повреждений, приводящих к быстрой и селективной гибели клеток-мишеней. При этом химической трансформации ФС не происходит, и после передачи энергии возбуждения молекулярному кислороду его молекула возвращается в стабильное состояние, и весь цикл может быть запущен заново новым квантом света. После нескольких циклов поглощения ФС может деградировать и потерять способность запускать фотодинамическую реакцию. Этот эффект называется фотобликинг.

В опухолевой ткани ФС накапливается с наличием градиента концентрации «опухоль/норма», и цитотоксический эффект зависит от уровня его накопления и глубины проникновения света в ткань новообразования. В настоящее время рассматриваются три основных механизма ФДТ-эффекта: прямое повреждение опухолевых клеток, разрушение сосудистой системы опухоли, элиминация новообразования с участием иммунных клеток. Реактивный синглетный кислород может непосредственно разрушать клетки-мишени путем индукции некроза и/или апоптоза, а также вызывать разрушение сосудистой системы опухоли и местную воспалительную реакцию. Последняя инициирует окклюзию сосудов и индуцирует цитотоксическую активность нейтрофилов и дендритных клеток с последующим развитием специфического иммунного ответа. Таким образом, ФДТ сопровождается сложными воспалительными процессами, индуцирующими противоопухолевый иммунный ответ.

Повреждение тканевых и клеточных структур

Отмечается, что от липофильных свойств ФС зависит вероятность клеточной гибели, для гидрофильных свойств она значительно ниже.

Данный факт указывает на определяющую роль повреждений мембранных структур. Так, ФС, локализующиеся в митохондриях, по-видимому, вызывают гибель клеток в результате апоптоза, а локализующиеся на мембранах индуцируют некроз.

Повреждения плазматической мембраны возникают в течение нескольких минут после начала облучения.

В отношении повреждения сосудистой системы патологического очага и окружающих тканей отмечается, что в первые минуты облучения в сосудах вследствие нарушения их про-

нищаемости возникают стаз и тромбоз. Определенное влияние на результат ФДТ имеет повреждение сосудистой системы нормальной ткани, окружающей опухоль.

Причем при воздействии ФС обнаруживается торможение развития иммунодефицитных состояний, улучшение микроциркуляции, активизация выведения холестерина из сосудов, нормализация гормонального обмена.

Фотосенсибилизаторы

Наиболее эффективными ФС являются те, которые имеют интенсивные полосы поглощения в красном диапазоне видимого спектра. После того, как первое поколение ФС получило одобрение со стороны регулирующих органов, стало очевидным, что существует потребность в новых соединениях с улучшенными фотохимическими свойствами и меньшим количеством побочных эффектов. Так были разработаны ФС второго поколения с более высокими коэффициентами поглощения в области 600-800 нм и высоким квантовым выходом образования синглетного кислорода. В это поколение входят порфирины, фталоцианины, хлорины и бактериохлорины. Среди них производные хлорина всё больше применяются в качестве потенциальных ФС для ФДТ.

Классификация ФС с учетом химической структуры в зависимости от длины волны источника света была разработана А.Ю. Курочкиной и др. в 2010 г. (табл. 1). В настоящее время в онкологической клинике широко используют сенсибилизатор хлорин Е6, основное преимущество которого заключается в том, что он активируется светом длинноволновой части спектра, который глубже проникает в ткани.

Таблица 1. Классификация ФС

Группа ФС	Химический класс	Представители	Длина волны, нм
Тетрациклины	Антимикробные вещества	Доксициклин, хлортетрациклин	280-325
Сульфаниламиды		Сульфаниламид	
Производные нитрофурана		Фурагин, фуразолидон	
Фторхинолоны		Ципрофлоксацин, норфлоксацин	
Фурокумарины	Природные ФС	Псорален и его метокси-производное сантотоксин	300-380
Лекарственные экстракты на основе хлорофилла		Хлорофиллипт, настойка листьев эвкалипта, галенофиллипт	390-465, 650-690
Акридины	Красители (катионные азины)	Профлавин, акридиновый оранжевый, аминакридин, этакридин	400-500
Феназины		Нейтральный красный	500-550
Цианины	Макроциклические ФС	Пирвиниум, стилбазиум	500-600
Порфирины		Гематопорфирины, бензопорфирины	600-650
Периленквиноноид	Природные ФС	Гиперицин, экстракт <i>Hypericella bambusae</i>	
Фенотиазины	Красители (катионные азины)	Метиленовый синий, толудиновый синий	620-660

Хлоринсодержащие	Природные ФС	Хлорин Е6 (фотодитазин)	
Фталоцианины	Макроциклические ФС	А1-фталоцианин, силикон фталоцианин	660-700

Эффективность ФДТ в значительной степени зависит от степени селективного накопления ФС в злокачественных клетках.

Современные тенденции – разработка так называемого *третьего поколения ФС*, получаемых из ФС второго поколения, с улучшенными таргетными свойствами, и применяемых при направленной ФДТ, которая основана на точной доставке ФС к патологически измененным тканям.

Для этой цели используют моноклональные антитела. В качестве носителей выступают лиганды к рецепторам опухолевых клеток, например, таким как рецептор липопротеинов низкой плотности.

При лечении гормонозависимых опухолей мишенью могут служить эстрогеновые или бензодиазепиновые рецепторы. В качестве носителей также используют наночастицы и липосомы.

Показано, что липосомы значительно увеличивают фотосенсибилизирующую эффективность некоторых агентов ФДТ.

Применение липосомальных форм гидрофобных и амфифильных ФС способствует увеличению эффективности ФДТ, уменьшению токсичности ФС и увеличению защищенности ФС от воздействия на них обмена веществ и иммунных реакций. Из-за этого липосомы считаются ценными носителями ФС для усиления клинических эффектов ФДТ.

Эффективность ФДТ

Потенциальная специфичность ФДТ в отношении опухоли достигается за счет накопления/задержки ФС в области новообразования, облучаемой светом. Этот вариант усиления терапевтического эффекта дает серьезные преимущества перед другими методами лечения. Терапевтический потенциал ФДТ можно будет использовать полнее при повышении специфичности ФС и улучшении методик доставки света к поверхностям со сложной геометрией. С помощью ФДТ эффективно лечатся поверхностные новообразования и микроскопические остаточные опухоли после резекции при условии равномерного распределения ФС и кислорода в ткани-мишени. При ФДТ за счет повреждения эндотелия кровеносных сосудов нарушается кровоснабжение опухолевой ткани. Объем поражения зависит от глубины проникновения света, что ограничивает возможности метода. Для большинства комбинаций ФС эта величина лежит в диапазоне от нескольких миллиметров до одного сантиметра. При поверхностном воздействии ФДТ выигрывает по сравнению с радиотерапией, особенно если принять во внимание побочные эффекты последней. При облучении обширных поверхностей, таких как, например, плевра или брюшина, ФДТ оказывается предпочтительнее, в силу меньшего повреждения подлежащих тканей. Теоретически ФДТ идеальна для лечения заболеваний плевры, поскольку цитотоксический эффект будет проявляться только в самой серозной оболочке и в небольшом объеме подлежащих тканей (легкого или грудной стенки).

К преимуществам ФДТ также относятся возможность амбулаторного проведения, низкий уровень болевых ощущений, легкость при формировании фигурных полей, возможность комбинации с другими методами лечения, отсутствие лимитирующих доз ФС и светового воздействия (и, как следствие, возможность многократного повторения процедуры), удобство применения при множественном поражении и лучшие косметические результаты. При фотодинамическом воздействии в ткани сохраняется структура коллагеновых волокон, что способствует формированию оптимальных рубцов. Этот вид терапии приводит к селективной деструкции опухоли, которая достигается за счет тропности и направленности светового воздействия с минимальным повреждением окружающей ткани и отсутствием рези-

стентности при неоднократном применении. При повторном приеме ФС отсутствует токсичность и мутагенность, что предполагает возможность многокурсового лечения. При ФДТ отмечается минимальная продолжительность процесса заживления послеоперационной раны без формирования эрозий и рубцов. Уникальные свойства метода позволяют однозначно определить его место в терапии рака. ФДТ с ФС стала эффективным терапевтическим вариантом лечения различных опухолей с помощью генерируемых светом цитотоксических активных форм кислорода для индукции апоптоза или некроза. Фотодинамическое воздействие сегодня сочетают с другими методами терапии, и когда хирургическая операция невозможна из-за тяжелых сопутствующих заболеваний или распространенности опухоли, его также используют как альтернативный метод лечения. При световом воздействии исключаются побочные эффекты химиотерапии (тошнота, рвота, стоматит, выпадение волос, угнетение кроветворения). Также ФДТ первичных и местно-распространенных опухолей позволяет улучшить контроль над локальными симптомами новообразования и снизить смертность (по сравнению с хирургическими вмешательствами и радиотерапией). К недостаткам метода относятся ограниченная глубина проникновения лазерного света (4-8 мм в зависимости от длины волны), отсутствие надежной доказательной базы, трудности планирования, дозиметрии и мониторинга из-за сложного взаимодействия фотонов с биотканью. При массивных, инвазивных или глубоколежащих опухолях поверхностное облучение будет недостаточным для воздействия на всю толщу новообразования. ФДТ не показана пациентам, страдающим наследственной или приобретенной порфирией, повышенной кожной фоточувствительностью и тяжелыми поражениями печени и почек. Существуют также особенности локализации и роста опухолей внутренних органов, при которых эндоскопическая ФДТ связана с высоким риском осложнений и должна применяться с большой осторожностью. Это касается распадающихся новообразований с образованием фистул, вовлечения в опухолевый процесс крупных сосудов.

Повысить эффективность ФДТ, а также устранить ее побочные эффекты возможно несколькими способами. Учитывая, что эффективному клиническому применению метода препятствуют проблемы доставки света через биологическую ткань, которая является оптически непрозрачной, используют оптические волокна для воздействия на глубине, но их несовместимость с имплантацией позволяет доставлять только одну дозу света за одну процедуру. Для решения данной проблемы разрабатываются новые беспроводные подходы к ФДТ использования миниатюрного (30 мг, 15 мм³) имплантируемого устройства и системы питания для доставки света. Терапевтическая эффективность этого подхода достигается путем активации хлорина Е6 (2,3-дигидро-порфирина) через ткань толщиной более 3 см. Многократные контролируемые дозы облучения преодолевают ключевые клинические ограничения ФДТ.

За последнее десятилетие наблюдается значительное ускорение развития нанотехнологий, что позволяет сочетать известные ФС с наноматериалами, повышая эффективность светолечения. Использование наночастиц позволяет достичь целевого эффекта, ориентированного на специфические рецепторы, и, как следствие, повышает селективность терапии. Так, с целью усовершенствования ФДТ разрабатывают аптамеры для непосредственной доставки активных молекул в клетки-мишени. Показано, что конъюгирование хлорина Е6 с рецептором интерлейкина-6, связывающим РНК-аптамер, повышает эффективность ФДТ в отношении клеток, экспрессирующих этот рецептор. При световом облучении клетки-мишени избирательно уничтожаются, в то время как свободный хлорин Е6 не проявляет токсического эффекта. С помощью этого подхода была улучшена целевая специфичность хлорин Е6-опосредованной ФДТ. В будущем другие опухолеспецифичные аптамеры могут быть использованы для селективной локализации ФС в зоне интереса и повышения эффективности и специфичности светолечения при онкологических заболеваниях.

На настоящий момент в клиниках ряда стран разрешено применение при ФДТ производных гематопорфиринов (фотофрин, фотосан, фотогем) в рамках протоколов второй и

третьей фаз клинических испытаний. В частности, в США, Канаде и странах Европы в рамках третьей фазы клинических испытаний разрешен фотофрин (порфимер натрия) при лечении эндобронхиального рака, рака пищевода, поверхностного рака мочевого пузыря. Причем в Японии одобрен ФС второго поколения с более низкой фоточувствительностью, чем фотофрин – лазерфрин (моно-L-аспартил хлор Е6). Клиническое применение лазерфририна с новым диодным лазером продемонстрировало отличный противоопухолевый эффект и низкую фоточувствительность кожи. Также в Японии, США и многих других странах ФДТ считается одним из вариантов лечения рака легких стадий TisNOMO и T1N0M0. Светолечение не отражается на функции легких и может сочетаться с химиотерапией. В рамках третьей фазы проводятся клинические исследования метода на ранних стадиях рака легких, пищевода, желудка, мочевого пузыря и шейки матки.

ФДТ может выполняться, как по радикальной, так и по паллиативной программам. В первом случае она показана больным ранними формами рака трахеобронхиального дерева, пищевода и желудка при высоком риске оперативного вмешательства или невозможности его выполнения по иным причинам. В частности, светолечение может быть методом выбора при мультицентричном центральном раке легкого, который за счет широкого применения фибробронхоскопии стал в последние годы диагностироваться на ранней стадии значительно чаще, чем ранее.

ФДТ считается перспективной альтернативой традиционным методам лечения рака. Тем не менее улучшение проникновения света *in vivo* и эффективности таргетирования опухолевых клеток остаются основными проблемами. Ведется разработка многофункциональных магнитных наночастиц, конъюгированных с ФС и молекулами, нацеленными на рак, с помощью простой модификации их поверхности. Так, для селективного воздействия на опухолевые клетки применяются магнитные наночастицы ядра Fe₃O₄, ковалентно связанные с хлорином Е6 и фолиевой кислотой. При облучении с длиной волны 660 нм такие наночастицы продемонстрировали биосовместимость и выраженный противоопухолевый эффект (через апоптоз клеток-мишеней). Воздействие подтверждено с помощью анализа транслокации плазматической мембраны, ядерной фрагментации, активности каспаз 3 и 7 в раковых клетках предстательной и молочной желез. Новый синтезированный ФС более подходит для ФДТ, чем хлорин Е6, из-за способности инициировать высокий квантовый выход синглетного кислорода из-за глубокого проникновения в силу длинноволновой полосы поглощения. Однако необходимы дальнейшие исследования *in vivo*, чтобы проверить описанные биологические эффекты для клинического применения.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

01. Фотодинамическая терапия – это:

- а) метод локального лечения опухолей
- б) метод системного лечения опухолей
- в) метод лучевой терапии
- г) метод локального лечения опухолей с использованием фототоксического эффекта
- д) метод химиотерапии

02. Основоположником фотодинамической терапии в ссср является:

- а) Каприн А.Д
- б) Давыдов М.И.
- в) Скобелкин О.К.
- г) Чиссов В.И.
- д) Блохин Н.Н.

03. Преимущества фотодинамической терапии:

- а) противоопухолевое воздействие, повышение иммунитета
- б) повторное и многократное воздействие в отличие от лучевой терапии и хирургического вмешательства
- в) получение функциональных и эстетических результатов благодаря поверхностному воздействию без поражения подлежащих тканей
- г) отсутствие иммунодепрессивных и системных токсических реакций
- д) все перечисленное верно

04. Обязательное условие для фотодинамической терапии:

- а) азот
- б) кислород
- в) свет
- г) кислород , свет, фотосенсибилизатор
- д) только сенсибилизатор

05. Ведущие факторы в повреждении опухолевых клеток при фотодинамической терапии:

- а) гипоксия тканей
- б) свободные радикалы, синглетный кислород
- в) термическое воздействие лазерного излучения
- г) тканевой ацидоз
- д) активация апоптоза

06. Процессы, которые развиваются в опухоли при проведении фотодинамической терапии, носят название:

- а) асептические
- б) биологические
- в) биохимические
- г) фотохимические
- д) фотофизические

07. Реакция на фотодинамическую терапию зависит от:

- а) типа клетки, ее генетического или метаболического потенциала
- б) дозы светового воздействия
- в) типов фотосенсибилизаторов

- г) внутриклеточной локализации фотосенсибилизаторов
- д) от всех перечисленных факторов

08. Сколько компонентов необходимо для реализации фототоксического эффекта :

- а) один
- б) два
- в) три
- г) четыре
- д) пять

09. К веществам, снижающим эффект фотодинамической терапии, относятся:

- а) белки
- б) антиоксиданты
- в) углеводы
- г) жиры
- д) ферменты

10. На практике имеются следующие требования к фотосенсибилизаторам:

- а) фотосенсибилизация только при определённой длине волны
- б) высокая фотохимическая активность, характеризующаяся максимальным выходом токсических активных форм кислорода
- в) отсутствие темновой токсичности (полная биологическая безопасность в отсутствие света, фотоактивирующего фотосенсибилизатора)
- г) высокая селективность накопления в отношении опухолевых тканей
- д) все перечисленное правильно

11. фотосенсибилизатором, относящимся к группе красителей, является:

- а) HpD (porfimer sodium)
- б) гидроксисульфат трисульфоталлоцианина
- в) диметилсульфон хлорин Е6
- г) сумма натриевых солей хлорина Е6, хлорина Р6, пурпурина 5
- д) хлорин Е6 тринатриевая соль

12. К тетрапиррольным фотосенсибилизаторам относятся:

- а) порфирины
- б) хлорины
- в) бактериохлорины
- г) фталоцианины
- д) все перечисленные

13. В настоящее время из фотосенсибилизаторов наиболее часто используется:

- а) производные гематопорфирина
- б) производные хлоринов, бактериохлорины
- в) фталоцианины
- г) фурукумарины
- д) лекарственные экстракты на основе хлорофилла

14. К НЕДОСТАТКАМ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ НЕ ОТНОСИТСЯ:

- а) высокая стоимость
- б) фототоксичность
- в) длительный период выведения из организма

- г) накопление в опухолевых клетках
- д) аллергическая реакция

15. Из перечисленных фотосенсибилизаторов наиболее токсичным является:

- а) димеглюмин хлорин Е6
- б) гидроксиалюминия трисульфоталлоцианин
- в) сумма натриевых солей хлорина Е6, хлорина Р6, пурпурина 5
- г) хлорин Е6
- д) хлорин Е6 тринатриевая соль

16. Время, необходимое для накопления hpd (porfimer sodium) в опухоли после его внутривенного введения, составляет:

- а) 1,0-1,5 ч
- б) 2,5-3 ч
- в) 8-10 ч
- г) 24 ч
- д) 24-72 ч

17. Время, необходимое для накопления hpd гидроксиалюминия трисульфоталлоцианин в опухоли:

- а) 0,5-1 ч
- б) 2,5-3 ч
- в) 3-5 ч
- г) 5-10 ч
- д) 24-72 ч

18. Время, необходимое для накопления хлорина е в опухоли после его внутривенного введения:

- а) 0,5-1 ч
- б) 2,5-3 ч
- в) 3-4 ч
- г) 5-10 ч
- д) 24 ч

19. Максимальная терапевтическая широта фотосенсибилизаторов из группы хлоринов:

- а) превышение в 3 раза
- б) превышение в 4 раза
- в) превышение в 5 раз
- г) превышение в 6 раз
- д) превышение в 7 раз

20. Фотосенсибилизатором, позволяющим провести несколько курсов фотодинамической терапии при однократном введении, является:

- а) димеглюмин хлорин Е6
- б) гидроксиалюминия трисульфоталлоцианин
- в) сумма натриевых солей хлорина Е6, хлорина Р6, пурпурина 5
- г) хлорин Е6
- д) хлорин Е6 тринатриевая соль