

УДК 535.37+535.34:541.14

*Е.С. ВОРОПАЙ, М.Л. САМЦОВ*

## **НОВЫЕ ФОТОАКТИВИРУЕМЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ**



*Евгений Семенович Ворочай* - лауреат Государственной премии Республики Беларусь в области науки и техники и лауреат премии им. А.Н. Севченко, доктор физико-математических наук, профессор, заведующий кафедрой лазерной физики и спектроскопии.

Область научных интересов: исследование фотофизических свойств сложных молекулярных систем и комплексов во взаимосвязи с их структурой и разработка на этой основе соединений и материалов для определенных приложений; создание методов и аппаратуры для спектрально-аналитических исследований. Автор свыше 360



научных работ, в том числе 3 монографий и 39 авторских свидетельств и патентов.

*Михаил Петрович Самцов* - доктор физико-математических наук, главный научный сотрудник лаборатории спектроскопии НИИПФП им. А.Н. Севченко БГУ.

Область научных интересов: фотоника красителей, разработка систем и методик для спектроскопических исследований молекул и полупроводниковых структур. Автор свыше 160 научных публикаций, в том числе 2 монографий, и 8 изобретений, 3 из которых - патенты.

This paper presents the principal results obtained during a study of the patterns of photophysical and chemical processes proceeding in solutions and biostructures and involving the molecules of new symmetric indotricarbocyanine dyes, which are promising as photosensitizers for photodynamic laser therapy of oncologic diseases. The correlation between the efficiency of such processes and structural peculiarities of dye molecules was determined, and the effect exerted by the physicochemical parameters of a medium and exciting radiation on these processes was studied.

Проблема поиска эффективных путей диагностики, лечения и профилактики онкологических заболеваний относится к числу одной из самых актуальных для человечества медицинских проблем. Наиболее распространенные медикаментозные, хирургические и радиационные методы обеспечивают излечение далеко не всех видов онкопатологий. Метод фотодинамической лазерной терапии относится к нетрадиционным методам лечения, и его развитию уделяется большое внимание в ведущих онкологических центрах мира. Этот метод основан на использовании препаратов (фотосенсибилизаторов), которые, будучи относительно нетоксичными, приобретают выраженные цитотоксические свойства при возбуждении светом. В настоящее время фототерапия злокачественных новообразований с использованием в качестве фотосенсибилизаторов в основном соединений порфиринового ряда широко используется во многих странах мира, в странах СНГ применяется, например, фотосенс, фотолон и др. [1-4]. Для большинства из порфириновых соединений фотоцитотоксическое действие связывается с участием синглетного кислорода, поэтому в условиях гипоксии эффективность таких препаратов значительно снижается. Максимум основной полосы поглощения порфириновых соединений ~670 нм. Использование излучения этого диапазона для возбуждения флуоресценции в диагностике сопряжено с активизацией компонентов биоткани, что препятствует определению области локализации опухолевых тканей.

Дальнейшие успехи фототерапии связывают с использованием нового поколения фототерапевтических препаратов, полосы поглощения которых находятся в области «фототерапевтического окна» в спектральном диапазоне 650-1000 нм. В этой области поглощение света компонентами биотканей, такими как гемоглобин, меланин и вода, минимально, а глубина проникновения света в ткань лимитируется в основном рассеянием. Поэтому использование для фототерапии излучения данного спектрального состава обусловлено ориентацией на высокую эффективность лечения не только поверхностных, но и глубококоррасположенных опухолей.

Кратко изложим основные результаты по разработке новых типов фотосенсибилизаторов - трикарбоцианиновых красителей, которые относятся к классу полиметиновых (цианиновых) [5-9]. Исследования выполнялись несколькими группами ученых: БГУ и НИИПФП (помимо соавторов данной статьи в группу входили А.П. Луговский, К.Н. Каплевский, А.А. Луговский, А.Е. Радько, К.Н. Шевченко, В.Н. Чалов, И.С. Михайловский); НИИОМР им. Н.М. Александрова (Ю.П. Истомин, Е.Н. Александров, Г.И. Коробцов, В.Н. Чалов под руководством Э.А. Жаврида). В последнее время работы проводятся совместно с НФЦ УП «Белмедпрепараты» (Т.Н. Трухачева и другие под руководством П.Т. Петрова). Ведется сотрудничество с французскими исследователями из Онкологического центра им. Алексиса Вотрена (Ф. Гийоме, Ж. Диделон, Л. Болотина).

Разрабатываемые полиметиновые красители имеют определенные преимущества перед соединениями порфиринового ряда. Так, цианиновые красители характеризуются максимальным поглощением света в более длинноволновой области (700-900 нм), высоким молярным коэффициентом поглощения

( $>10^5 \text{ M}^{-1} \text{ см}^{-1}$ ); некоторые соединения этого ряда проявляют выраженные фототоксические свойства и способность избирательного накопления в опухолевых клетках.

Изучались синтезированные нами соединения, представляющие собой красители с тремя вениленовыми группами в полиметиновой цепочке и различными заместителями  $R_i$  (рис. 1). Синтез некоторых соединений проводился также на базе НФЦ «Белмедпрепараты». В последующем мы будем использовать лабораторный шифр. Основной объем проведенных исследований относится к красителю с условным названием ТИКС (трикарбоцианиновый индолининовый краситель-фотосенсибилизатор) [8], а также к близким по структуре модифицированным соединениям, о которых речь пойдет далее.

Эффективность процессов, протекающих в молекулах полиметиновых красителей (ПК) после поглощения кванта света, в значительной степени зависит от состава сольватной оболочки. В связи с этим для определения процессов и механизмов взаимодействия красителей с различными биоструктурами были проведены исследования спектрально-люминесцентных характеристик молекул в различных растворителях, отличающихся физическими свойствами (полярностью, вязкостью и др.). ПК являются катионными соединениями. Анализировались свойства ПК при изменении вида анионов  $\text{Br}^-$ ,  $\text{I}^-$  и  $\text{BF}_4^-$  (красители ПК1, ПК2, ПК3 соответственно). В спиртовых растворах длинноволновые полосы поглощения имеют вид относительно узких полос (полуширина  $\sim 50 \text{ нм}$ ), а полосы флуоресценции примерно такой же полуширины смещены в длинноволновую сторону на  $\sim 25 \div 30 \text{ нм}$  (рис. 2). Такая форма полос характерна для красителей в мономерном состоянии.

При переходе от этанола к неполярным растворителям - хлористому метилу (ХМ) или дихлорбензолу (ДХБ) - наблюдается батохромное смещение максимума длинноволновой полосы поглощения исследованных соединений, увеличивается ее полуширина (таблица). Характер изменения спектральных характеристик красителей в обоих малополярных растворителях аналогичный, в связи с чем основной иллюстрационный материал в работе приведен для одного из них (ДХБ). Форма полосы поглощения красителей ПК1 и ПК2 в неполярных растворителях отличается от спектра в этаноле присутствием плеча на длинноволновом крае спектра при  $\lambda = 790 \text{ нм}$ . У красителя ПК3 в этой области

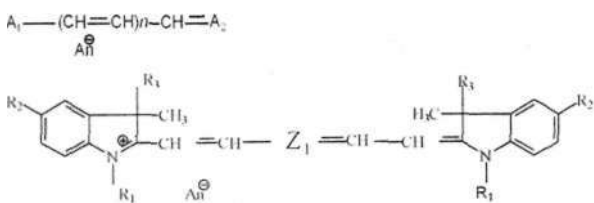


Рис. 1. Структурная формула исследованных соединений

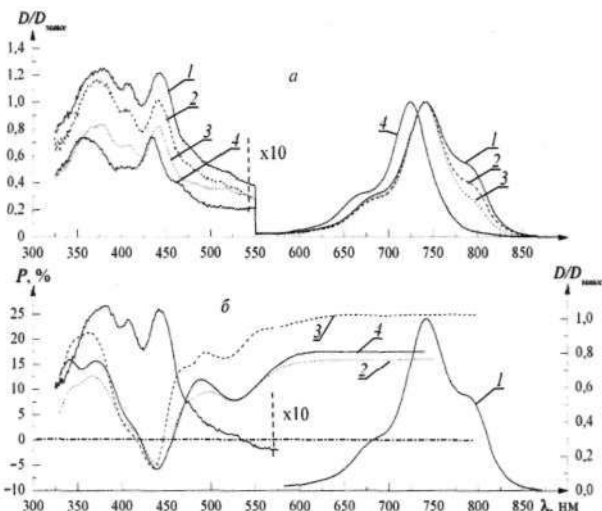


Рис. 2. Спектры возбуждения (а) и поляризационные спектры (б) красителей:  
 а - ПК1 (1, 4), ПК2 (2, 4), ПК3 (3, 4) в ДХБ и этиловом спирте (4);  
 б - ПК1, ПК2 и ПК3 в этиловом спирте,  
 $\lambda_{\text{пер}} = 750 \text{ нм}$  (3); ПК1 в ДХБ,  $\lambda_{\text{пер}} = 764 \text{ нм}$  (2);  
 ПК3 в ДХБ,  $\lambda_{\text{пер}} = 764 \text{ нм}$  (4);  $t = 15^\circ \text{C}$

наблюдается только небольшой подъем (рис. 2 а). При изменении концентрации для первых двух красителей оптическая плотность растворов в обоих малополярных растворителях не подчиняется закону Бера. Вклад дополнительной полосы в суммарный спектр поглощения возрастает при разбавлении раствора. Так, для красителя ПК1 в ДХБ при концентрации раствора  $C = 10^{-4} \div 10^{-7}$  М отношение оптической плотности на  $\lambda = 742$  нм к плотности на  $\lambda = 790$  нм уменьшается с 1,86 до 1,70. При этом на  $\lambda = 785$  нм в спектрах присутствует изобестическая точка. Все это указывает на наличие в растворе двух поглощающих центров, соотношение долей которых зависит от его концентрации. Введение растворимой в органическом растворителе соли триметилбензиламоний хлорида приводит к увеличению в спектре поглощения вклада полосы с максимумом на  $\lambda = 742$  нм, а при концентрации соли  $C = 10^{-3}$  М длинноволновое плечо на  $\lambda = 790$  нм вообще не проявляется. В малополярных растворителях повышение температуры приводит к изменениям формы спектра поглощения красителей. Так, для ПК1 в ДХБ при нагревании от 7 до 50 °С увеличивается ширина полосы и уменьшается интенсивность поглощения в максимуме на  $\lambda = 742$  нм (рис. 2 б), в полосе на  $\lambda = 790$  нм поглощение не изменяется, так что при нагревании отношение оптических плотностей для этих длин волн уменьшается с 1,75 до 1,67. Последующее охлаждение способствует восстановлению формы спектров. Для красителя ПК2 спектры поглощения претерпевают аналогичные температурные изменения.

Приведенные результаты, которые более обстоятельно проанализированы в [5, 6], получают объяснение в рамках представлений о форме существования молекул катионных полиметиновых красителей в малополярных растворителях [10, 11]. Красители в таких средах присутствуют в виде равновесного распределения контактных и свободных ионов, наблюдается усиление прочности ионных пар в ряду ПК1, ПК2, ПК3, что необходимо учитывать в условиях экспериментов, так как соотношение между двумя типами центров может изменяться в зависимости от свойств окружения. Это, в частности, актуально при использовании подобных соединений для инициирования определенных процессов в клеточных структурах и тканях живых организмов.

В изотоническом растворе спектры поглощения всех исследованных соединений в диапазоне концентраций  $10^{-7} \div 10^{-3}$  М имеют характерные для образования ассоциатов молекул ПК особенности. По сравнению со спектрами в этаноле, где красители находятся в мономерном состоянии, коротковолновый край основной полосы поглощения имеет дополнительный максимум, интенсивность которого сильно зависит от температуры и концентрации раствора. При введении в изотонический раствор 10 % сыворотки крови спектры приобретают свойственную мономерам форму, а максимум сдвигается в длинноволновую область (рис. 3).

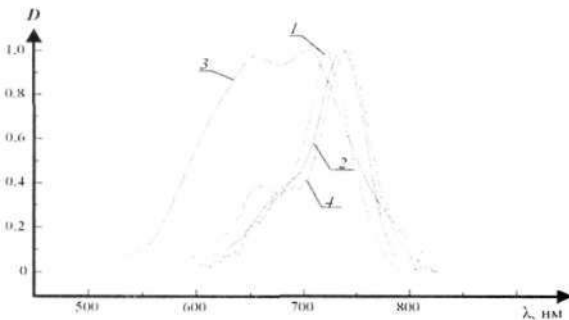


Рис. 3. Спектр поглощения красителя 7065: в DMSO (1), в клетках HeLa (2), в воде (3), в 10 % растворе альбумина в воде (4)

В качестве модельных биоструктур в работе использованы клетки штамма HeLa, для которых проводился комплекс спектрально-люминесцентных исследований. Спектры поглощения и флуоресценции исследованных красителей в клетках при введении в концентрации  $2 \div 10$  мкг/мл близки по форме к спектрам в органических растворителях и в сыворотке крови. При та-

ких концентрациях содержание красителей в клетках колеблется в пределах от  $10^{-10}$  до  $1,5 \cdot 10^{-8}$  моль на 10 клеток. Увеличение при введении концентрации красителей выше 10 мкг/мл приводит к росту коротковолнового максимума и полуширины спектра, что свидетельствует об образовании ассоциатов. Однако такие высокие концентрации, близкие к порогу токсичности красителей, не представляют интереса для практического применения, а следовательно, и для исследований. Положения максимумов полос в клетках близки к спектрам поглощения красителей в органических малополярных растворителях, таких как хлористый метилен (ХМ) и дихлорбензол (ДХБ). В целом на основании проведенного анализа спектров поглощения исследованных ПК в клетках HeLa и малополярных растворителях сделан вывод о том, что в клетках молекулы красителей локализованы в области с низкой диэлектрической проницаемостью и не контактируют с водой.

Для определения состояния красителя в биоструктурах наряду со спектральными измерениями исследовались поляризационные характеристики и временные параметры. Следует указать, что если измерения спектральных характеристик (спектры поглощения, возбуждения, поляризация  $P$ ) проводились на серийно производимых приборах (спектрофотометр PV 1251A фирмы Solar, спектрофлуориметр Fluorolog фирмы Spex), то кинетика затухания флуоресценции красителей анализировалась с помощью разработанного нами импульсного спектрофлуорометра [12]. Он обеспечивает измерение кинетики в диапазоне от 0,5 до 120 нс с временным разрешением  $\sim 10^{-10}$  с. Выполненные измерения спектральных, поляризационных и временных характеристик сгруппированы в таблице для нескольких растворителей. Данные приведены для симметричного катионного индотрикарбоцианинового фотосенсибилизатора (ТИКС) с различными противоионами. Результаты измерений спектров возбуждения и поляризации иллюстрируются рис. 2.

Спектрально-люминесцентные характеристики красителей

Среда Анион	ФР	Этанол	ДХБ			HeLa	
	Br, I, BF <sub>4</sub>	Br, I, BF <sub>4</sub>	Br	I	BF <sub>4</sub>	Br	BF <sub>4</sub>
$L_{max}^n$ , нм	704	724	742	741	740	738	739
$\lambda_{max}^{ex}$ , нм	741	750	764	767	765	766	765
$\lambda_{1/2}^n$ , нм	129	50	83	60	55	60	56
$\lambda_{1/2}^{ex}$ , нм	102	52	66	59	54	66	60
$\epsilon \times 10^{-5}$ , M <sup>-1</sup> · см <sup>-1</sup>	0,7	2,8	1,5	1,6	1,7	2,0	2,0
$\Phi_{fl}$ (20 °C)	0,02	0,22	0,45	0,42	0,38	0,23	0,22
$P$ , % (15 °C)	–	24,9	16,0	16,1	17,5	36,2	36,4
$L$ , нс (20 °C)	0,5	1,1	1,9	1,8	1,6	1,4	1,4

Выполнены исследования динамики накопления препаратов в опухолевых клетках культуры HeLa при введении их в питательную среду. Полученные результаты свидетельствуют о том, что содержание препарата в клетках возрастает при времени инкубации до 1 ч, а затем практически не меняется. Проведен скрининг фототоксичности полиметиновых красителей *in vitro* и исследованы их фотофизические свойства в таких системах. На культурах двух штаммов опухолевых клеток HeLa и хороидальной меланомы проведено исследование фототоксичности полиметиновых красителей. Воздействие на содержащий ПК монослой клеток излучением в области поглощения фотосенсибилизаторов (для семнадцати из восемнадцати исследованных красителей) приводит к гибели опухолевых клеток. Из числа 26 исследованных *in vitro* красителей выявлено 19, для которых фотовоздействие приводит к уменьшению числа жизнеспособных

собных клеток более чем в 10 раз по сравнению с контролем. Показано, что в процессе фотовоздействия уменьшается концентрация красителей в клетках (число клеток не изменяется) вследствие необратимых фотопревращений молекул красителей.

Изучена фотоактивность ПК с пониженным содержанием кислорода (гипоксии) в сравнении с фотосенсибилизатором порфиринового ряда хлорином еб, механизм фотоактивности которого связан с образованием синглетного кислорода. Содержание фотосенсибилизатора в клетках непосредственно перед фотооблучением не зависело от уровня оксигенации и составляло: для ПК примерно  $4,6 \cdot 10^7$  молекул на одну раковую клетку, а для хлорина еб -  $5,7 \cdot 10^7$  молекул на клетку.

В ходе экспериментов *in vitro* обнаружена способность новых красителей повреждать опухолевые клетки в гипоксических условиях. При этом наибольшая доля погибших клеток ( $76 \pm 5$  % при  $10 \text{ мВт/см}^2$ ) наблюдается для катионных аналогов красителя с анионом Br ( $B = (4,8 \pm 0,5) \cdot 10^{-2}$ ), тогда как для других соединений, более эффективно генерирующих  $^1\text{O}_2$  ( $B = (7,7 \pm 0,7) \cdot 10^{-2}$  и  $(6,1 \pm 0,6) \cdot 10^{-2}$ ), происходит повреждение только около 30 % клеток. В то же время при достигнутом уровне гипоксии фотоактивность хлорина еб практически исчезает. Полученные результаты позволили предположить, что одним из наиболее вероятных механизмов фотоповреждения опухолевых клеток трикарбоцианиновыми красителями наряду с генерацией высокоактивных форм кислорода являются фотореакции ПК с образованием свободных радикалов (в частности, брома), эффективно взаимодействующих с компонентами биологических структур.

Фотоцитотоксичность ПК в условиях с нормальным содержанием кислорода существенно зависела от плотности мощности фотооблучения. Так, при неизменной энергетической экспозиционной дозе света, равной  $10 \text{ Дж/см}^2$ , уменьшение плотности мощности с  $25 \text{ мВт/см}^2$  до  $10 \text{ мВт/см}^2$  приводило к снижению выживаемости клеток в 5-7 раз, а рост плотности мощности до  $30 \text{ мВт/см}^2$  - к увеличению выживаемости клеток в 2 раза. В условиях гипоксии зависимость выживаемости клеток от плотности мощности была значительно менее выраженной. Сделан вывод, что наблюдаемый эффект увеличения выживаемости клеток при увеличении плотности мощности света, как, например, и в случае с хлорином, скорее всего, обусловлен потреблением кислорода в процессе фотооблучения. В то же время полученные данные свидетельствуют о том, что механизм фотосенсибилизирующего действия ПК лишь частично зависит от наличия кислорода в среде.

На животных *in vivo* проведены эксперименты с полиметиновыми красителями по исследованию их флуоресценции и кинетики накопления. Исследования показали достаточно высокую избирательность накопления фотосенсибилизатора в опухолевых тканях. Коэффициент контрастности (отношение концентрации в опухоли к концентрации в здоровой мышечной ткани) для разных соединений лежит в пределах от 1,2 до 3,6, а для отдельных препаратов - свыше 5. В течение 7 сут после введения краситель практически полностью выводится как из опухолевых, так и из нормальных мышечных тканей (рис. 4). Это принципиальное преимущество в сравнении с рядом используемых в настоящее время препаратов. С помощью люминесцентных измерений определено оптимальное время накопления красителей в перевитых на животных опухолях саркомы M1, M45, PC-1 и проведены исследования их фототоксичности в отношении этих штаммов. Максимальная концентрация ПК в опухолевых узлах зависит от способа введения красителя и его природы (время ее обеспече-

ния - от десятка минут до нескольких часов). В процессе фотовоздействия концентрация фотосенсибилизатора в тканях уменьшается.

Для облучения использовалось излучение созданного авторами данной статьи лазерного источника мощностью  $\sim 1$  Вт с длиной волны  $\lambda = 740$  нм. В экспериментах на животных установлено, что новые препараты имеют наибольшую фотоактивность по сравнению с другими исследованными соединениями, выражающуюся в тотальной гибели тканей опухолевых узлов на всю глубину ( $\sim 20$  мм). Некрозы тканей после облучения определялись методом окрашивания синькой Эванса. Следует отметить, что в некоторых случаях облучение подкожных опухолей проводилась через кожу, не повреждая ее. При определенных условиях наблюдалась полная излечиваемость после облучения.

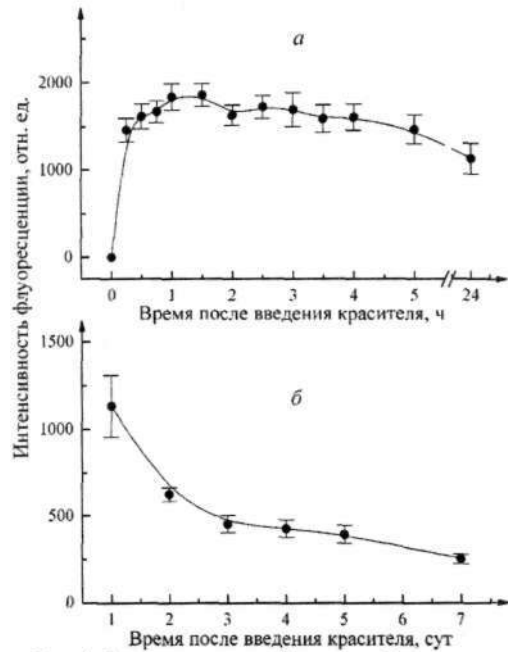


Рис. 4. Фармакокинетика фотосенсибилизатора в солидных опухолях М1 и РС-1 крыс

В опытах с животными проведены исследования фотоактивности в условиях гипоксии. Показана эффективность использованных препаратов, аналогичная применяемым для клеточных структур. Надо отметить особую привлекательность этих препаратов именно в условиях недостатка кислорода [13]. Дело в том, что для большинства препаратов порфиринового ряда фотоситотоксичность обусловлена образованием синглетного кислорода и поэтому при гипоксии они, по существу, не работают. Это приводит к резкому уменьшению эффективности фотодинамической терапии в тех случаях, когда в опухолевых узлах образуется недостаток кислорода или происходит его быстрое расходование в местах облучения, что возможно при увеличении мощности светового воздействия.

Процесс терапии требует контроля режимов и области облучения. Проведены эксперименты с полиметиновыми красителями на животных *in vivo* по исследованию их флуоресценции и кинетики накопления. При использовании на возбуждении излучения с длиной волны 647,1 нм интенсивность свечения тканей контрольных животных в области флуоресценции красителей составляла около 10 % от сигнала флуоресценции. При переходе к возбуждению излучением с длиной волны 676,4 нм уровень мешающего излучения уменьшался более чем на порядок (не превышал 1 % от регистрируемого сигнала флуоресценции исследованных красителей). Установлено, что флуоресценцию полиметинового красителя, полосы поглощения и флуоресценции которого расположены в спектральной области прозрачности биологических тканей, можно регистрировать с глубины тела животных до 1,5 см. Показано, что интенсивность флуоресценции, зарегистрированной с поверхности тела животных при внутривенном введении красителя в пределах концентраций 1–2 мг/кг, прямо пропорциональна его концентрации в опухолевых узлах и мышцах. По изменению интенсивности флуоресценции при поверхностном сканировании можно определять области локализации опухолевых узлов на фоне окружающих здоровых тканей, а в опухолевых узлах - наличие областей с неоднородным распределением красителя.

Применительно к данному типу фотосенсибилизаторов и с учетом приведенных результатов нами разработан диагностический комплекс (рис. 5) на основе регистрации лазерно-возбуждаемой флуоресценции фотосенсибилизатора [14, 15]. Комплекс позволяет проводить флуоресцентный анализ распределения фотосенсибилизаторов в организмах в состоянии *in vivo*. При разработке этого комплекса учитывалась необходимость соответствия его параметров характеристикам нового фотосенсибилизатора из класса полиметиновых красителей (максимум поглощения на  $\lambda = 740$  нм). Спектрометрическая аппаратура такого рода для использования в медицинской практике предполагает простоту эксплуатации при регистрации флуоресценции тканей *in vivo*, небольшой размер, ограничение уровня рассеянного и отраженного тканью света источника возбуждения, а также исключение из рассмотрения проявлений свечения биологических компонентов, содержащихся в организме. Разработанное оборудование главным образом предназначено для определения области локализации раковых опухолей в биологических объектах. Установлено, что при использовании фотосенсибилизатора ТИКС с лазерным источником возбуждения с  $\lambda = 682$  нм флуоресценцию фотосенсибилизатора ( $\lambda_{\text{макс}} = 760$  нм) можно регистрировать с глубины тела животных до 1,5-2,5 см (отчасти глубина лимитировалась толщиной тканей подопытных животных).

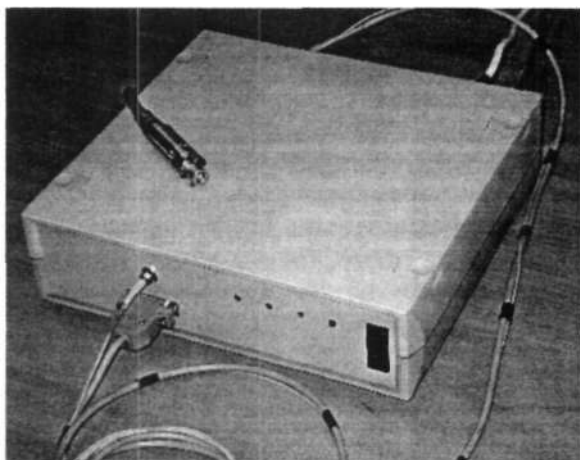


Рис. 5. Внешний вид лазерно-флуоресцентного диагностического комплекса

В целом проведенные исследования указывают на несомненную перспективность данных соединений для терапии и диагностики [16, 17]. Для их внедрения в медицинскую практику необходимо, однако, выполнение работ по проведению клинических испытаний. Оценки показывают, что для этого требуется обеспечение определенных условий по степени чистоты, растворимости в физиологических растворах и гомогенности препаратов, при которой они могут быть

рекомендованы для введения. В настоящее время мы ведем работу по оптимизации структуры соединений, а также методики и аппаратуры для фотодинамической лазерной терапии.

В заключение отметим возможность использования препаратов данного типа в качестве антимикробных, в том числе фотоактивируемых. Подобные исследования активно ведутся в ряде ведущих зарубежных центров [18]. Предварительные опыты, проведенные нами совместно с сотрудниками НИИ эпидемиологии и микробиологии (Т.С. Ермакова, Т.Н. Бакаева под руководством директора института Л.П. Титова), указывают на перспективность подобных работ.

Работа выполнена при финансовой поддержке фонда INTAS (проект № 03-50-5765), а также БРФФИ (проект Ф06МС-037).

1. Странадко Е.Ф. Лазерная медицина. 1997. Т. 1. Вып. 1. С. 13.
2. Странадко Е.Ф. // Рос. онкол. журн. 2000. № 4. С. 52.
3. Dougherty T.J. // Photochem. Photobiol. 1993. Vol. 53. № 6. P. 895.
4. Voropay E.S., Samtsov M.P., Lugovskiy A.P. et al. // Proc. SPIE. 2002. №4749. P. 221.



5. Воропай Е.С., Самцов М.П., Каплевский К.Н. и др. // Вести. БГУ. Сер. 1. 2000. № 2. С. 28.
6. Воропай Е.С., Самцов М.П., Каплевский К.Н. // Журн. прикл. спектроскопии. 2003. Т. 70. С. 635.
7. Воропай Е.С., Луговский А.П., Самцов М.П. и др. // Патент РБ № 3569 от 15.05.2000 г. по заявке № 961036 от 04.11.1996 г.
8. Воропай Е.С., Луговский А.П., Самцов М.П. и др. // Патент РБ № 7296 от 05.05.2005 г. по заявке № 20020154 от 26.02.2002 г.
9. Istomin Yu.P., Alexandrova E.N., Chalov V.N. et al. // Experimental oncology. 2004. Vol. 26. №3. P. 226.
10. Деревянко Н.А., Дядюша Г.Г., Ищенко А.А., Толмачев А.И. // Теорет. и эксперим. химия. 1983. № 19. С. 169.
11. Ищенко А.А. Строение и спектрально-люминесцентные свойства полиметиновых красителей. Киев, 1994.
12. Воропай Е.С., Самцов М.П., Каплевский К.Н. и др. // Вестн. БГУ. Сер. 1. 2002. №3. С. 713
13. Джагарсв Б. М., Жаврид Э. А., Истомин Ю. П., Чалов В. Н. // Журн. прикл. спектроскопии. 2001. Т. 68. № 2. С. 158.
14. Воропай Е.С., Самцов М.П., Радько А.Е. и др. // Медэлектроника-2004. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: Материалы III Междунар. науч.-техн. конф., Минск, 9-10 дек. 2004 г. / БГУИР. Мн., 2004. С. 226.
15. Воропай Е.С., Самцов М.П., Радько А.Е. и др. // Лазерные материалы, системы и технологии нового поколения: физические основы создания и применения: Материалы респ. межвуз. науч. конф., Минск, 4 дек. 2003 г. / Под ред. д-ра физ.-мат. наук Н.В. Кулешова. Мн., 2004. С. 36.
16. Воропая Е.С., Самцов М.П., Каплевский К.Н., Луговский А.А. // Журн. прикл. спектроскопии. 2004. Т. 71. № 2. С. 168.
17. Istomin Y.P., Alexandrova E.N., Zhavrid E. A. et al. // Experimental oncology. 2006. Vol. 28. № 1. P. 80.
18. Wainwright M. // J. of Antimicrobial Chemotherapy. 1998. Vol. 42. P. 13.

Поступила в редакцию 31.08.06.

