

# ПСОРАЛЕНА И МЕДИЦИНА – 4000-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ФОТОХИМИОТЕРАПИИ

А. Я. ПОТАПЕНКО

Российский государственный медицинский университет, Москва

## PSORALENS IN MEDICINE: THE FOUR THOUSAND YEAR OLD EXPERIENCE OF THE USAGE OF PHOTOCHEMOTHERAPY

A. Ya. POTAPENKO

*Psoralens (furocoumarins) are substances of plant origin. These photoactive drugs in combination with longwavelength ultraviolet light (320–400 nm) are used for the treatment of many skin and autoimmune diseases. It has been established that photochemotherapy is essentially immunotherapy, and its molecular basis is the photomodification of DNA by psoralens as well as photooxidative modification of cell membranes.*

*Псоралены (фурукумарины) – соединения растительного происхождения. Они фотохимически активны и в комбинации с длинноволновым ультрафиолетом (320–400 нм) используются для лечения многих кожных и аутоиммунных заболеваний. Установлено, что фотохимиотерапия воздействует на иммунную систему, а ее молекулярной основой являются индуцируемые псораленами и светом реакции окислительной модификации мембран клеток, а также присоединение псораленов к клеточной ДНК.*

[www.issep.rssi.ru](http://www.issep.rssi.ru)

## ВВЕДЕНИЕ

Биологические объекты обладают чувствительностью к свету, так как свет поглощается многими эндогенными хромофорами, например: зрительными пигментами, белками, нуклеиновыми кислотами. Если в организм человека или животных извне попадают экзогенные хромофоры, например какие-либо красители, поглощающие видимый или ультрафиолетовый (УФ) свет, то светочувствительность тканей резко возрастает. Соединения, повышающие чувствительность биологических объектов к свету, называются фотосенсибилизаторами.

Обычно фотосенсибилизация – явление нежелательное, приводит к световым ожогам кожи и глаз при таких малых дозах облучения, которые в обычных условиях не оказывают повреждающего действия. Однако иногда совместное воздействие света и фотосенсибилизаторов вызывает положительные терапевтические эффекты. На основе таких комбинированных воздействий света и красителей на организм человека создаются методы фотохимиотерапии.

С древнейших времен для лечения кожных заболеваний применяются псоралены – фотосенсибилизаторы растительного происхождения, повышающие чувствительность биологических тканей к длинноволновому ультрафиолету. В настоящее время наиболее известны два вида фотохимиотерапии. В одном из них используют порфирины и видимый свет для уничтожения злокачественных новообразований – фотодинамическая терапия [1]. В другом случае применяют псоралены [2] и длинноволновое ультрафиолетовое излучение для лечения кожных заболеваний (ПУФА-терапия<sup>1</sup> [4]. Фотодинамическая терапия – относительно молодая

<sup>1</sup> Термин ПУФА составлен из первых букв слов “псорален” и ультрафиолет диапазона А – УФ-А. Разделение ультрафиолетовой области спектра на диапазоны А (320–400 нм), В (280–320 нм) и С (длины волн короче 280 нм) введено в медицине на основе различной чувствительности кожи к этим видам излучения. Наименее чувствительна кожа к УФ-А-излучению (см. [3]).

область медицины, она возникла в начале XX века, бурное развитие получила в последние два десятилетия и сейчас начинает применяться в клинической практике. ПУФА-терапия давно и широко используется во всем мире, в том числе и в нашей стране [5]. К сожалению, наряду с положительными эффектами оба вида терапии вызывают нежелательные, побочные эффекты и нуждаются в усовершенствовании. Существуют два взаимно дополняющих направления развития фотохимиотерапии: эмпирическое, основанное на случайно установленных фактах и дедуктивное – на основе анализа фундаментальных представлений о механизме фотосенсибилизированных реакций.

## ИСТОРИЯ ПУФА-ТЕРАПИИ

Существует кожное заболевание витилиго (лейкодермия), заключающееся в том, что в некоторых участках кожи деградируют и исчезают меланоциты – клетки, вырабатывающие пигмент меланин. Эти участки кожи никогда не пигментируются под действием солнечного света, они имеют белый цвет, что особенно заметно у людей со смуглой или черной кожей. Это заболевание неопасно для окружающих, хотя некоторые народы Востока принимали витилиго за проказу, в результате чего больные витилиго часто становились изгоями.

Примерно 4 тыс. лет назад в Египте и Индии для лечения витилиго начали использовать экстракты, получаемые при кипячении семян растений семейства зонтичных *Ammi majus* L. или бобовых *Psoralea corylifolia* L. (индийская священная книга “Атарва Вега”). Экстракты либо наносили на поверхность кожи, либо принимали внутрь, после чего больные подвергались действию яркого в этих странах солнечного света. Лечение приводило к постепенному восстановлению пигментации. Без света экстракты не действовали, поскольку они содержали фотосенсибилизаторы, неактивные сами по себе. Дозировки света и содержащегося в экстрактах фотосенсибилизатора в то время не могли контролироваться. При заниженных дозах фотосенсибилизатора и освещения снижался терапевтический эффект, а при их передозировке возникали ожоги (эритема). Таким образом, уже древние египтяне и индусы практически применяли фотохимиотерапию.

Существенный прогресс был достигнут благодаря исследованиям египетского дерматолога Эль Мофти, который в 1947 году установил, что терапевтический эффект лекарственных растений обусловлен присутствием в их экстрактах молекул 8-метоксипсоралена (8-МОП). Это соединение поглощает в УФ-А области спектра и является фотосенсибилизатором. Использование очищенного 8-МОП позволило создать стандартный фармацевтический препарат, при этом для об-

лучения кожи по-прежнему использовали солнечный свет.

Следующий важный шаг был сделан в 1974 году благодаря сотрудничеству инженеров фирмы “Sylvania” (США) и дерматологов Гарвардского университета [4]. Был разработан интенсивный источник УФ-А-излучения, позволивший контролировать режим облучения больных и избегать передозировок, приводящих к эритеме или более сильным ожогам кожи. С того времени и берет начало ПУФА-терапия в ее современном варианте. Интерес к ПУФА-терапии резко возрос, когда было обнаружено, что она эффективна не только при витилиго, но и при лечении чрезвычайно широко распространенного дерматоза – псориаза, которым болеют 3–5% населения планеты. При псориазе ускоряется деление базальных клеток эпидермиса, в результате чего на коже возникают утолщения – псориазные бляшки. Пораженные участки кожи зудят, чешутся. При обширном процессе больные становятся нетрудоспособными. ПУФА-терапия оказалась эффективной также при лечении гнездной плешивости, нейродермита, кожной Т-клеточной лимфомы, ревматоидного артрита и некоторых других заболеваний.

Псоралены содержатся во многих растениях, используемых в пищу. К ним относятся петрушка, пастернак, сельдерей (семейство зонтичных Umbelliferae), бергамот, апельсины, грейпфрут (семейство рутовых Rutaceae), инжир (семейство Могасеae), а также много других видов растений [2]. Интенсивность ближнего ультрафиолета высока даже в наших северных широтах, кроме того, он проникает через белую одежду и, достигая кожи, запускает фотохимические реакции псораленов. Поэтому люди, сами того не подозревая, часто подвергаются малым дозам псораленовой фотохимиотерапии. Иногда это воздействие оказывается столь значительным, что вызывает световые ожоги кожи. Случаи сильного ожога кожи рук известны у сельскохозяйственных рабочих, собиравших в солнечную погоду урожай псораленосодержащих растений.

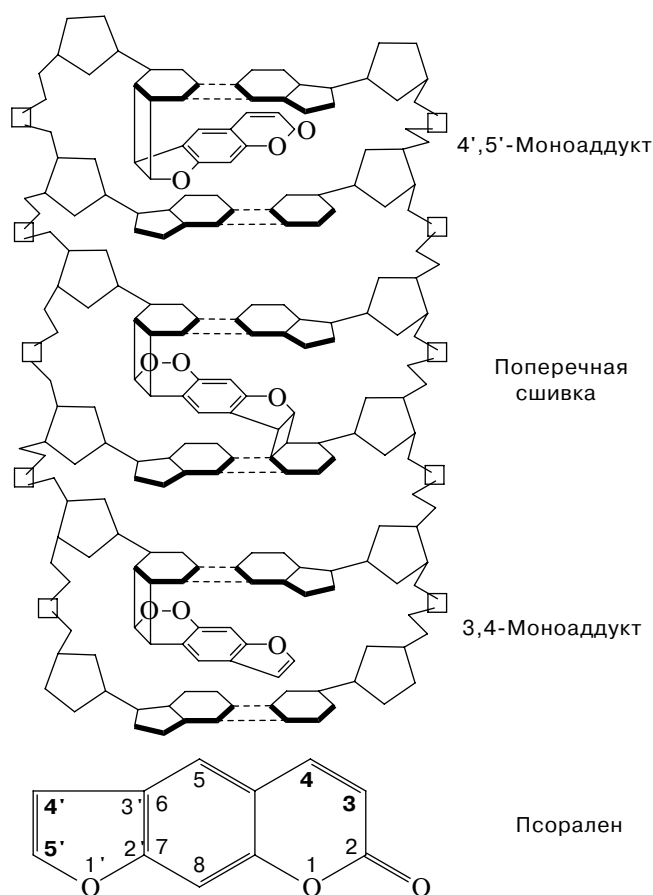
Высокая перспективность ПУФА-терапии повысила интерес исследователей к выяснению молекулярных механизмов фотохимических реакций псораленов. Было выяснено, что при действии света псоралены способны модифицировать биологические молекулы двумя способами: в результате кислороднезависимых реакций фотоприсоединения к ненасыщенным органическим молекулам и за счет окислительных фотореакций. Судя по числу публикаций, первому способу уделяется примерно в тысячу раз больше внимания, чем второму.

## МЕХАНИЗМ ФОТОХИМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

### Фотоприсоединение псораленов к нуклеиновым кислотам

Псоралены плохо растворимы в воде, поэтому при попадании в клетку они связываются преимущественно с гидрофобными структурами. Плоские молекулы псораленов содержат три кольца и напоминают по структуре пару комплементарных оснований ДНК. Такая пространственная организация псораленов способствует их связыванию с двуспиральной ДНК. При этом молекулы псораленов встраиваются (интеркалируют) между двумя парами оснований ДНК (рис. 1). Интеркаляция не ведет к серьезным последствиям для молекулы ДНК или клетки. Она является обратимым процессом, и со временем при снижении в клетке концентрации псоралена он покидает молекулы ДНК. В 1965 году итальянские исследователи Л. Мюсайо, Дж. Родигеро и Ф. Далл'Акуа обнаружили, что ситуация меняется, если комплекс ДНК–псорален подвергнуть УФ-А-облучению. При длинах волн более 320 нм ДНК в отличие от псораленов свет не поглощает. Псорален, напротив, поглотив квант света, переходит в электронно-возбужденное состояние. Возбужденная молекула псоралена ковалентно присоединяется к тимину ДНК, если он оказался рядом (схема 1, реакция типа III). У тимина в реакции участвует его единственная двойная связь в положении 5,6. У псоралена есть две возможности. Вблизи с 5,6-связью тимина оказывается либо 3,4-, либо 4',5'-двойная связь псоралена, по ним и осуществляется реакция фотоприсоединения. Соответственно после поглощения фотона между псораленом и тиминем образуется 3,4- либо 4',5'-аддукт циклобутанового типа. Эти аддукты очень прочны (они выдерживают даже кипячение в кислоте или щелочи, тогда как связи между другими атомами разрываются). 3,4-Аддукты не способны поглощать УФ-А-излучение и в дальнейших фотохимических реакциях участвовать не могут. Напротив, 4',5'-аддукты способны поглощать УФ-А-свет. Если такой аддукт поглотит квант света, а поблизости от 3,4-связи в двойной спирали ДНК окажется тимин, произойдет еще одна реакция фотоприсоединения с возникновением 3,4,4',5'-диааддукта. Диадукт ковалентно связывает комплементарные нити ДНК.

Возникновение моно- и диааддуктов влечет за собой важные биологические последствия для клеток и является главной причиной летальных и мутагенных эффектов у бактерий и вирусов. Аддукты псоралены с ДНК могут удаляться репарирующими системами клеток, поэтому ПУФА-воздействие стало для молекулярных биологов удобным инструментом для изучения процессов репарации повреждений ДНК у вирусов, бактерий и других клеток.

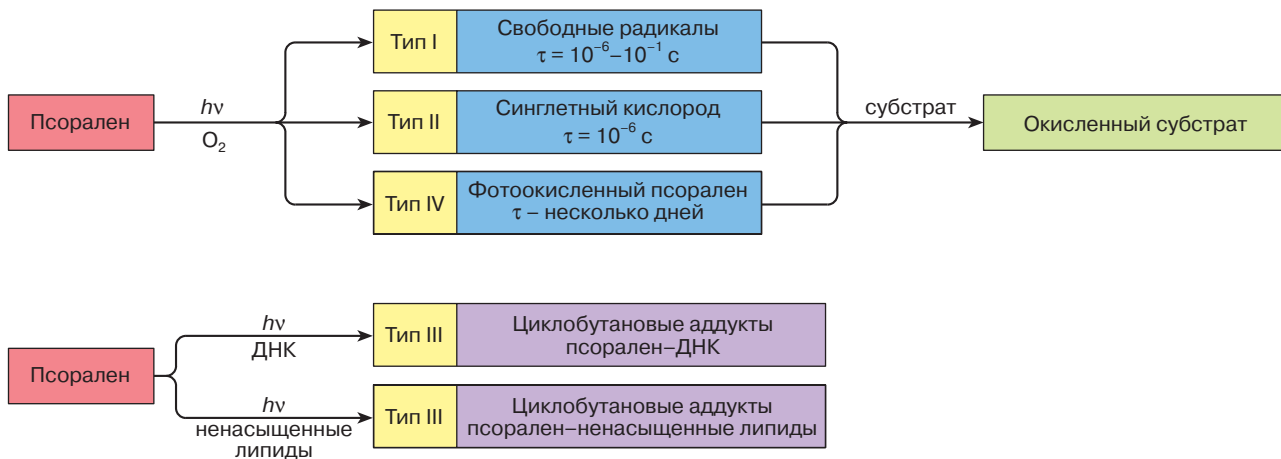


**Рис. 1.** Структура молекулы псоралена и продуктов его фотоприсоединения к двуспиральной ДНК

Способность псораленов к фотоиндуцированному взаимодействию с ДНК высокоспецифична. Этой реакции длительное время приписывали роль единственного молекулярного механизма как лечебного, так и всех побочных эффектов при ПУФА-терапии дерматозов. Однако еще примерно 15 лет назад Л. Киттлер обнаружил, что псоралены образуют циклобутановые аддукты не только с ДНК, но и с ненасыщенными липидами биологических мембран (схема 1, реакции типа III).

### Фотоокислительные реакции псораленов

Фотоокислительные реакции псораленов изучали сравнительно мало. Вначале складывалось впечатление, что они не очень существенны или даже совсем неважны в биологии и медицине. Два соображения выдвигались против участия окислительных реакций в ПУФА-терапии. Во-первых, псоралены оказались относительно слабыми сенсibilizаторами фотоокисления по сравнению, например, с порфиринами или другими



**Схема 1.** Четыре типа фотореакций псораленов

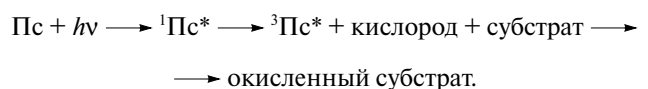
известными красителями. Во-вторых, механизмы сенсibilизированного фотоокисления для многих красителей очень похожи. Если бы псоралены вступали в фотореакции по этим механизмам, то их фотобиологические эффекты были бы сходны с эффектами других красителей. Но это не так, многие дерматозы лечатся только ПУФА-терапией, тогда как другие красители совершенно неэффективны.

Способность псораленов фотосенсибилизировать окисление биомолекул было обнаружено в начале 60-х годов Д. Юдисом в США и Р. Али и С. Агарвала в Индии на примере одного из катехоламинов – диоксифенилаланина. Этот катехоламин крайне нестабилен и окисляется чрезвычайно легко при многих воздействиях. В. Поппе и Л. Гроссвайнер в 1975 году показали сенсibilизированное псораленами фотоокисление и инактивацию фермента лизоцима. Для осуществления этой реакции требовались гораздо более высокие дозы облучения, чем для кислороднезависимого фотоприсоединения псораленов к ДНК. К. Йошикава, Н. Мицунно и другие в 1979 году показали фотоокислительное присоединение псораленов к бычьему сывороточному альбумину. Нами в том же году было обнаружено фотосенсибилизированное псораленами окисление ненасыщенных липидов. Эти наблюдения хотя и показали принципиальную способность псораленов сенсibilизировать фотоокисление, но не привлекли к ним достаточного внимания.

Ситуация начала изменяться после того, как нами в 1980 году было обнаружено, что антиоксиданты – витамин Е и ионол ингибируют ПУФА-эритему, не влияя на фотоприсоединение псораленов к ДНК. Это было первым прямым указанием на важную роль фотоокислительных реакций псораленов в коже человека. Воз-

никла гипотеза, согласно которой фотоприсоединение псораленов к ДНК лежит в основе терапии, а фотоокислительные реакции приводят к побочным эффектам – эритеме [6]. Возник вопрос о механизме реакций фотоокисления.

Для других красителей было известно, что в фотоокислении участвуют только триплетные<sup>1</sup> электронно-возбужденные состояния, имеющие во много тысяч раз большее время жизни, чем синглетные состояния. Псоралены (Пс), как и другие красители, поглотив квант света, переходят в синглетное возбужденное состояние (<sup>1</sup>Пс\*), затем небольшая доля возбужденных молекул <sup>1</sup>Пс\* способна перейти в триплетное состояние (<sup>3</sup>Пс\*), хотя квантовый выход этого процесса обычно мал и не превышает нескольких процентов. Затем молекулы псоралена в триплетном состоянии при участии кислорода окисляют субстрат:



Вопрос заключался в том, как они это делают. Ранее были известны два типа фотоокислительных реакций красителей. В реакциях I типа происходит перенос электрона между возбужденным сенсibilизатором и субстратом, завершающийся окислением последнего; в реакции участвуют свободные радикалы сенсibilизатора [1]. При II типе реакций происходит перенос энергии с триплетного красителя на молекулярный

<sup>1</sup> Молекулы при поглощении света переходят из основного состояния в электронно-возбужденное синглетное, при этом спин электронов не меняется. Затем в результате обращения спина электрона и потери части энергии определенная часть возбужденных синглетных молекул может перейти в долгоживущее состояние, называемое триплетным, см. также [1].

кислород с образованием электронно-возбужденного синглетного кислорода ( $^1\text{O}_2$ ,  $^1\Delta_g$ ), с субстратом взаимодействует  $^1\text{O}_2$ . В реакциях типа II сенсibilизатор сам химически не изменяется, то есть выполняет функцию катализатора реакции [1].

Оба типа реакций могут осуществляться только в том случае, если субстрат облучается в присутствии сенсibilизатора. Дело в том, что такие фотопродукты сенсibilизаторов, как свободные радикалы или синглетный кислород, обладают малым временем жизни ( $\tau$ ) и исчезают за милли- или микросекунды после выключения света (схема 1). Таким образом, если добавить субстрат к сенсibilизатору после выключения света, никакой реакции с субстратом не произойдет. Псоралены способны обеспечивать оба типа реакций и не уникальны в этом отношении среди других красителей (схема 1, см. реакции типа I и типа II). Однако они способны и к фотохимическим реакциям типа III, к которым относят кислороднезависимые реакции фотоприсоединения псораленов к ДНК и ненасыщенным липидам.

В начале 60-х годов индийские ученые Р. Али и С. Агарвала обнаружили необычные долгоживущие фотопродукты псоралена. Они провели простой и изящный опыт, позволивший им сделать важные выводы. Исследователи приготовили картофельный сок, который при хранении довольно быстро темнел из-за присутствия в нем фермента тирозиназы, нарабатывавшего пигмент меланин. Темнел сок и при добавлении к нему необлученного псоралена. Если же пробирку с раствором псоралена держали при солнечном освещении, что приводило к его фотоокислению, а потом добавляли к картофельному соку, то картофельный сок не темнел. Авторы заключили, что предварительное фотоокисленный псорален ингибировал тирозиназу. Таким образом, был обнаружен новый тип фотоокислительных реакций псораленов, осуществляющийся с участием долгоживущих фотопродуктов сенсibilизатора. Эти продукты были относительно стабильны при отсутствии субстрата, но при столкновении с молекулами субстрата быстро с ним реагировали. Подобные реакции можно классифицировать как реакции IV типа.

Этот новый механизм привлек наше внимание, и мы решили проверить активность фотоокисленного псоралена (ФОП) на нескольких биологических системах. Оказалось, что при фотоокислении псоралена образуется смесь биологически активных продуктов, способных инициировать многие химические реакции и биологические процессы. Обнаружено, что ФОП повреждает ряд биологически важных молекул, например он окисляет диоксифенилаланин в пигмент дофахром, инициирует перекисное окисление ненасыщенных липидов в суспензии липосом. ФОП увеличивает проницаемость

мембран эритроцитов и фагоцитов. Введение ФОП в суспензию эритроцитов приводило к их гемолизу, а в случае иммунокомпетентных клеток фагоцитов резко усиливалось их способность к фагоцитозу. Так как фагоциты являются начальным звеном иммунного ответа на действие различных антигенов, то можно было ожидать, что при введении животным и человеку ФОП будет влиять на активность иммунной системы. Представлялось интересным выяснить, так ли это и может ли это свойство ФОП быть использовано в медицине.

## ПУТИ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ФОТОХИМИОТЕРАПИИ

### Фотоферез

Важным стимулом к продолжению исследований послужило открытие, сделанное в Йельском университете Р. Эдельсоном и соавторами. Они занимались ПУФА-терапией кожной Т-клеточной лимфомы. Это злокачественное заболевание, проявляющееся в быстром размножении одной из разновидностей Т-лимфоцитов, Т-хелперов [7, 8]. Т-лимфоциты склонны скапливаться под эпидермисом; в циркулирующей крови их концентрация у больных лимфомой также существенно повышена по сравнению с нормой. Первоначальная логика экспериментов была простой: если Т-хелперов в крови слишком много, следует уменьшить их количество. Так как ПУФА-воздействие при достаточно высоких дозах способно повреждать геном и вызывать гибель клеток, авторы решили облучать лейкоциты в присутствии псораленов. Для этого у больных брали кровь и, чтобы уменьшить поглощение УФ-А-излучения гемоглобином, отделяли белые клетки крови от эритроцитов (лейкоферез). Затем облучали лейкоциты в присутствии псораленов (лейкоциты при этом погибали).

В США существуют строгие ограничения на эксперименты на людях. Но разрешение для этих опытов было получено, так как больные находились на последней, неизлечимой стадии заболевания. Для того чтобы проверить, не будет ли ПУФА-повреждение лейкоцитов токсичным для больных, было решено ввести им облученную кровь обратно в кровеносное русло. Каковы же были удивление и радость исследователей, когда они увидели, что состояние безнадежных больных значительно улучшилось, а у некоторых из них признаки заболевания исчезли полностью. Таким образом, был открыт новый метод псораленовой фотохимиотерапии, названный фотоферезом. Оказалось, что фотоферез эффективнее, чем ПУФА-терапия не только при кожной Т-клеточной лимфоме, но и при других заболеваниях: псориазе, ревматоидном артрите и даже СПИДе. Спектр заболеваний, вылечиваемых фотоферезом, оказался широким. Новый метод терапии эффективен

при заболеваниях с патологическими изменениями в Т-клеточном звене иммунитета. В настоящее время фотоферез находит все более широкое применение в клинике. Серьезным ограничением для этого метода является его невероятно высокая цена. Для излечения больных кожной Т-клеточной лимфомой требуется 8–10 сеансов фотофереза при стоимости каждого сеанса 12 тыс. долларов США. Это существенно дороже, чем ПУФА-терапия.

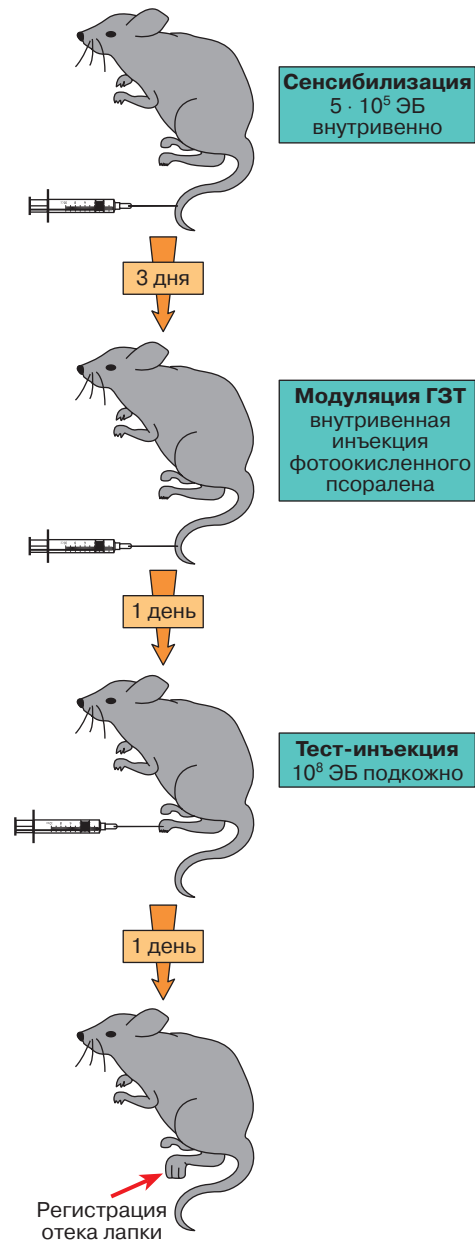
Открытие фотофереза привело к значительному прогрессу в понимании механизма псораленовой фотохимиотерапии. Дело в том, что при ПУФА-терапии дерматозов воздействие оказывалось непосредственно на поверхность кожи. Это создавало иллюзию локального характера действия псораленов и света на аномально быстро делящиеся в коже клетки. До открытия фотофереза считалось, что при кожной Т-клеточной лимфоме псоралены вступают в фотохимические реакции непосредственно с локализованными под эпидермисом злокачественно размножающимися клетками (Т-хелперами), а псориаз лечится за счет того, что образование сшивок псорален–ДНК приводит к торможению деления клеток в псориатических бляшках. При фотоферезе облучались только лейкоциты, тогда как псориатические бляшки или кожные опухоли вообще не подвергались облучению и в них не могли протекать фотохимические реакции псораленов. Тем не менее терапевтический эффект у больных наблюдался. Отсутствовало объяснение лечебного эффекта при заболеваниях, при которых скорость деления клеток понижена, — витилиго и гнездной плешивости. При этих заболеваниях псоралены не фотосенсибилизировали торможения деления клеток, а, наоборот, ускоряли эти процессы. Р. Эдельсон и его сотрудники были вынуждены искать новое объяснение механизма псораленовой фотохимиотерапии. В многочисленных экспериментах на животных и людях они доказали, что фотореакции псораленов действуют на иммунную систему, в частности на Т-клеточное звено иммунитета.

### Фотохимиотерапия в темноте

Важнейшим показателем состояния Т-клеточного звена иммунитета является так называемая реакция гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), заключающаяся в следующем (рис. 2). Если в организм животных ввести какой-либо антиген, то происходит иммунологическая сенсибилизация и в зависимости от вида антигена за 4–7 дней нарабатывается клон Т-клеток, способных специфически распознавать и уничтожать этот антиген. Если такому сенсибилизированному животному повторно ввести тот же антиген (тест-инъекция), то Т-клетки его узнают, диффундируют к месту введения антигена и уничтожают его. Это сопровож-

дается локальной воспалительной реакцией и отеком. Процесс диффузии занимает примерно одни сутки, отек также развивается не сразу, поэтому и вся реакция носит замедленный характер.

Р. Эдельсон с сотрудниками показали, что фотоферез приводит к подавлению (супрессии) реакции ГЗТ. Такой же эффект супрессии ГЗТ ранее был показан при воздействии многих лекарств, обладающих терапевти-



**Рис. 2.** Реакция гиперчувствительности замедленного типа у мышей

ческим эффектом при псориазе, например: циклоспорин А, каменноугольной смолы, дитранола. Поэтому способность супрессировать ГЗТ стали связывать со способностью лечить псориаз, другие дерматозы, а также аутоиммунные заболевания.

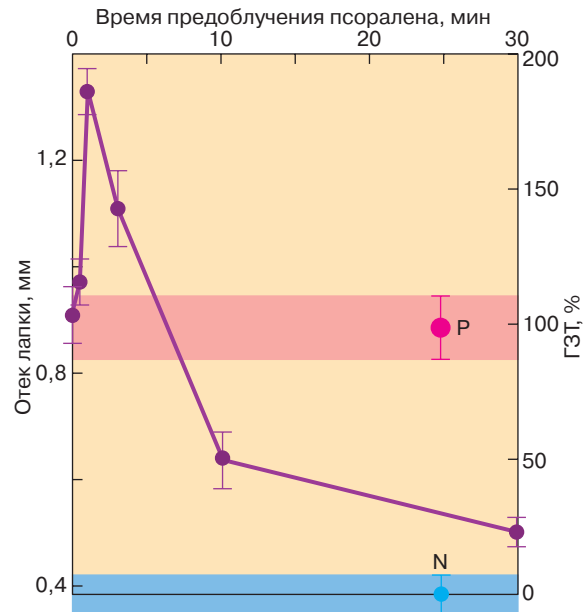
Мы решили проверить, способен ли ФОП влиять на реакцию ГЗТ (см. рис. 2). Для этого мышам вводили антиген – эритроциты барана (ЭБ), через три дня раствор предоблученного псоралена и еще через день повторно эритроциты барана. На следующие сутки появлялся отек в месте введения антигена. Оказалось, что фотоокисленный псорален обладает свойствами иммуномодулятора, хотя механизм его действия оказывается сложнее, чем при фотоферезе или ПУФА-терапии. Если для последних была известна только супрессия реакции ГЗТ, то ФОП в зависимости от дозы облучения оказался способен не только подавлять, но и усиливать реакцию ГЗТ. Активирующее действие проявлялось при малых дозах предоблучения псоралена, а супрессия вызывалась большими дозами (рис. 3).

Подавление реакции гиперчувствительности замедленного типа указывало на то, что ФОП может обладать терапевтической активностью. Для проверки этого предположения мышам прививали Т-клеточную лимфому EL-4. Эта опухоль у мышей является моделью кожной Т-клеточной лимфомы человека. Введение мышам ФОП приводило к двух-трехкратному торможению роста опухолей. Ингибирующий эффект мало зависел от способа введения ФОП: его можно было вводить внутривенно, подкожно, поить мышей раствором ФОП или закапывать его в нос. Во всех этих случаях происходил запуск иммунного ответа и наблюдался терапевтический эффект [9].

Обнаруженные эффекты ФОП позволяют сформулировать следующие выводы. Во-первых, можно утверждать, что за терапевтические эффекты ответственны не только реакции фотоприсоединения псораленов к ДНК (которые происходят без участия кислорода, см. реакции типа III на схеме 1); существенную роль играют также фотореакции псораленов с участием кислорода (рис. 4). Во-вторых, открылась возможность для создания “фотохимиотерапии в темноте”. При такой терапии нет необходимости облучать кожу или кровь больных, достаточно в организм больного ввести предварительно фотоокисленные псоралены.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Если подвести итог сказанному, можно видеть, что в четырехтысячелетней истории развития псораленовой фотохимиотерапии наибольшие достижения получены за последние 30–35 лет. За это время выявлены основные первичные стадии фотохимических реакций псо-

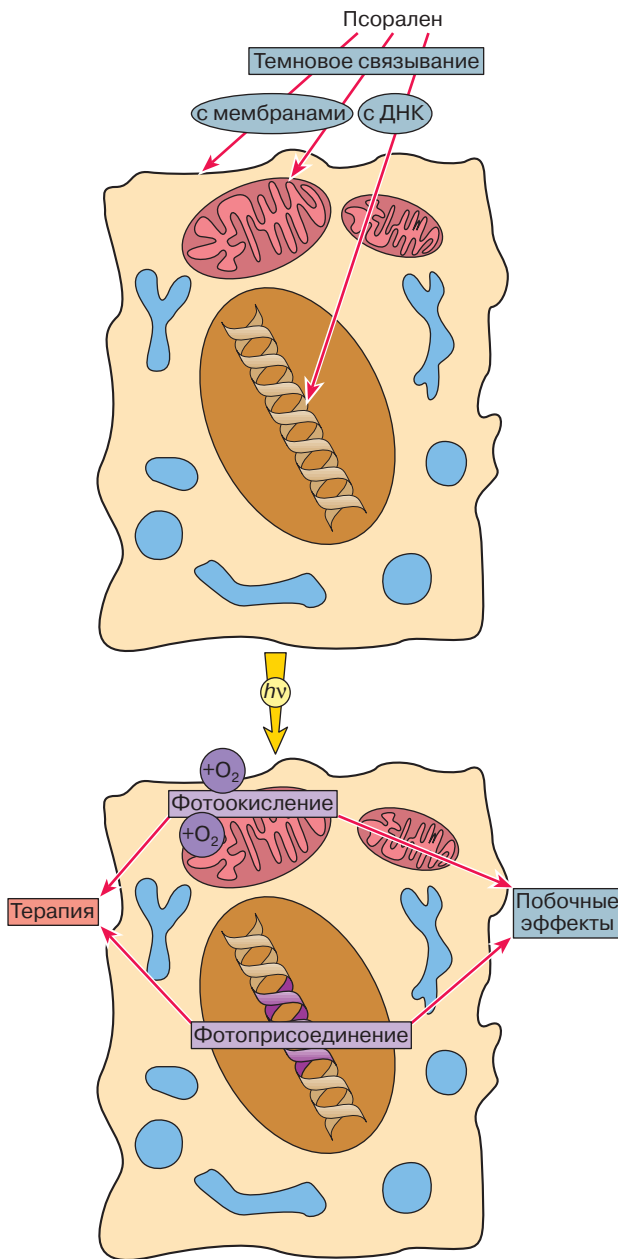


**Рис. 3.** Модуляция реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) фотоокисленным псораленом (ФОП). УФ-А-предоблученный псорален при низких дозах (1–3 мин) активировал, а при высоких дозах (10–30 мин) супрессировал реакцию ГЗТ к эритроцитам барана у мышей. P – положительный контроль: мышей сенсibilизировали эритроцитами барана и тестировали без воздействия предоблученного псоралена. N – отрицательный контроль: проводили только тестирование без сенсibilизации и предварительно облученного псоралена

раленов. Показана важная медицинская роль их реакций с ДНК и мембранами клеток. Сделан вывод о том, что фотохимиотерапия является по своей сути иммунотерапией, другими словами, фотопродукты псораленов выполняют роль сигналов, включающих и выключающих звенья иммунной системы, восстанавливая нарушенный при заболеваниях порядок работы этих звеньев.

Можно считать установленным, что лечебный эффект псораленов достигается за счет УФ-А-облучения биосубстрата в присутствии сенсibilизатора, как это происходит при ПУФА-терапии и фотоферезе. При этих разновидностях терапии осуществляются все четыре типа фотореакций, приведенных на схеме 1. Любопытным представляется IV тип реакций с участием ФОП. ФОП-терапия может быть названа фотохимиотерапией в темноте, так как воздействию света подвергается сенсibilизатор вне организма, а больной вообще не подвергается облучению. При этой терапии не протекают реакции типов I–III.

Что же изменилось в псораленовой фотохимиотерапии в результате бурного развития науки? Вернемся



**Рис. 4.** Фотохимические реакции псоралена в клетке при фотохимиотерапии

на 4 тыс. лет назад, к начальному этапу развития. Древние индийские и египетские врачи экстрагировали псоралены из семян растений. Естественно, что приготовление экстрактов и их хранение проводили на свету. В солнечном свете всегда содержится достаточно ближнего ультрафиолета, чтобы за несколько минут окислить псорален и накопить иммуномодуляторы. Таким образом, больные всегда получали ФОП-терапию. За-

тем на солнечном свету в коже больных осуществлялись все четыре типа фотореакций псораленов. Следовательно, еще в древности практически применялось сочетание ПУФА- и ФОП-терапии. После систематических усилий многих ученых и привлечения современных методов исследования и теоретических представлений молекулярной биологии, иммунологии и фотобиологии сложные механизмы фотохимиотерапии оказались раскрытыми. Сейчас становится понятным, на что направлены фотореакции псораленов, их терапевтическое воздействие теперь можно количественно дозировать и делать его адекватным для лечения конкретных заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Миронов А.Ф. Фотодинамическая терапия рака – новый эффективный метод диагностики и лечения злокачественных опухолей // Соросовский Образовательный Журнал. 1996. № 8. С. 32–40.
2. Кузнецова Г.А. Природные кумарины и фурукумарины. Л.: Наука, 1967. 247 с.
3. Потапенко А.Я. Действие света на человека и животных // Соросовский Образовательный Журнал. 1996. № 10. С. 13–21.
4. Parrish J.A., Fitzpatrick T.B., Tannenbaum L. et al. Photochemotherapy of Psoriasis with Oral Methoxsalen and Longwave Ultraviolet Light // New England J. Med. 1974. Vol. 291. P. 1207–1211.
5. Шарапова Г.Я., Короткий Н.Г., Молоденков М.Н. Псориаз. М.: Медицина, 1989.
6. Потапенко А. Я., Кягова А. А. Применение антиоксидантов для исследования и оптимизации фотохимиотерапии // Биол. мембраны. 1998. Т. 15, № 2. С. 213–220.
7. Абелев Г.И. Основы иммунитета // Соросовский Образовательный Журнал. 1996. № 5. С. 4–10.
8. Фрейдлин И.С. Как читать иммунограмму // Там же. 1997. № 7. С. 25–30.
9. Потапенко А.Я., Бутов Ю.С., Левинзон Е.С. и др. Фотоокислительные реакции псораленов и их роль в терапии дерматозов // Вестн. Рос. акад. мед. наук. 1999. № 2. С. 32–38.

Рецензент статьи А.А. Болдырев

\* \* \*

Александр Яковлевич Потапенко, доктор биологических наук, профессор, зав. кафедрой медицинской и биологической физики Российского государственного медицинского университета. Область научных интересов – фотобиология и фотомедицина. Автор около 200 научных публикаций.