

Для цитирования: Романко Ю.С., Решетов И.В. Экспериментальная и клиническая комбинированная фотодинамическая терапия опухолевых и предопухолевых заболеваний с использованием различных видов излучений. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(4): 141–151. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-4-141-151

For citation: Romanko Yu.S., Reshetov I.V. Experimental and clinical combined photodynamic therapy for malignant and premalignant lesions using various types of radiation. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(4): 141–151. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-4-141-151

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕВЫХ И ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ИЗЛУЧЕНИЙ

Ю.С. Романко^{1,2}, И.В. Решетов^{1,2,3}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России

Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2

²Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

Россия, 125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, 91

³ЧОУВО «Московский университет им. С.Ю. Витте»

Россия, 115432, г. Москва, 2-й Кожуховский пр-д, 12/1

Аннотация

Цель исследования – представить различные типы излучения, которые могут увеличить эффективность комбинированной фотодинамической терапии (ФДТ) при лечении опухолевых и предопухолевых заболеваний. **Материал и методы.** По данной проблеме проведен поиск и анализ баз данных Web of Science, Scopus, MedLine, Library, РИНЦ, в основном за последние 10 лет. Мы нашли 230 источников, посвященных изучению данной темы, из которых 64 включили в обзор. **Результаты.** Фотодинамическая терапия представляет собой новую технологию лечения рака, которая становится все более распространенной в последние годы. В ряде случаев она нередко является альтернативным методом лечения онкологических заболеваний, когда есть высокий риск развития побочных эффектов и осложнений при проведении традиционных методов лечения, таких как хирургическое вмешательство, лучевая терапия и химиотерапия. Для успешной и эффективной реализации ФДТ необходимы фотосенсибилизатор (ФС), световая энергия и кислород, результатом комбинации которых является образование активных форм кислорода (АФК), которые уничтожают раковые клетки. В обзоре рассматриваются основные принципы, механизмы и важные компоненты ФДТ в самостоятельном и комбинированном вариантах. Несмотря на то, что ФДТ является эффективным и неинвазивным методом лечения рака, у неё есть некоторые ограничения, такие как незначительная глубина проникновения света в биологические ткани, малоэффективные ФС и гипоксия опухоли. В нашем исследовании рассматриваются новые стратегии, которые используют другие источники энергии, такие как инфракрасные и рентгеновские лучи, ультразвук, а также электрическое и магнитное поля, для усиления эффекта ФДТ и преодоления её ограничений. Большие надежды также связаны с применением комбинации ФДТ и нейтрон-захватной терапии (НЗТ). В настоящее время разработаны производные хлорина, связанные с носителями бора, которые могут использоваться как для флуоресцентной диагностики и ФДТ, так и для НЗТ. Синтезированные соединения обладают высокой селективностью накопления в опухоли. В настоящее время получены обнадеживающие доклинические результаты, демонстрирующие высокую эффективность комбинированного использования НЗТ и ФДТ. **Заключение.** Комбинирование с различными источниками энергии является ключевым фактором для дальнейшего развития ФДТ. Исследования, направленные на преодоление ограничений ФДТ, будут способствовать раскрытию полного потенциала этой технологии в клинической практике.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, комбинированное лечение, нейтрон-захватная терапия, инфракрасное излучение, рентгеновское излучение, излучение Вавилова–Черенкова, ультразвуковое излучение, электромагнитное излучение, опухолевые заболевания, предопухолевые заболевания.

EXPERIMENTAL AND CLINICAL COMBINED PHOTODYNAMIC THERAPY FOR MALIGNANT AND PREMALIGNANT LESIONS USING VARIOUS TYPES OF RADIATION

Yu.S. Romanko^{1,2}, I.V. Reshetov^{1,2,3}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia
8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

²Academy of Postgraduate Education, FSCC of FMBA of Russia
91, Volokolamskoe shosse, Moscow, 125371, Russia

³S.Y. Witte Moscow University
12/1, 2nd Kozhukhovskiy Drive, Moscow, 115432, Russia

Abstract

The aim of the study was to present various types of radiation that can increase the effectiveness of combined photodynamic therapy (PDT) for malignant and premalignant lesions. **Material and Methods.** The Web of Science, Scopus, MedLine, Library, and RSCI databases were used for finding publications on this topic, mainly over the last 10 years. Of 230 sources, 64 were included in the review. **Results.** Photodynamic therapy is a new cancer treatment technology that has become increasingly popular in recent years. It is often an alternative method of treating cancer when there is a high risk of side effects and complications during traditional treatments such as surgery, radiation therapy and chemotherapy. PDT requires a photosensitizer, light energy, and oxygen to create reactive oxygen species that destroy cancer cells. This review examines the basic principles and mechanisms of PDT used alone and in combination with other traditional therapies. Despite the fact that PDT is an effective and non-invasive cancer treatment, it has some limitations, such as low light penetration depth, ineffective photosensitizers and tumor hypoxia. Our study examines new strategies that use other energy sources, such as infrared- and X-rays, ultrasound, as well as electric and magnetic fields, to enhance the PDT effect and overcome its limitations. Great hopes are also associated with the use of a combination of PDT and neutron capture therapy (NCT). Currently, chlorin derivatives associated with boron carriers have been developed. They can be used for both fluorescence diagnostics and PDT, as well as for NCT. The synthesized compounds have a high selectivity of accumulation in the tumor. To date, encouraging preclinical results of high efficiency of combined use of NCT and PDT have already been obtained. **Conclusion.** Combination with various energy sources is a key factor for further development of PDT. Future research aimed at overcoming the limitations of PDT will contribute to unlocking the full potential of this technology in clinical practice.

Key words: photodynamic therapy, photosensitizer; combined treatment; neutron capture therapy, infrared radiation, X-ray radiation, Vavilov–Cherenkov radiation, ultrasonic radiation, electromagnetic radiation, tumor diseases, precancerous diseases.

Введение

Фотодинамическая терапия (ФДТ) представляет собой метод лечения предопухолевых заболеваний и злокачественных новообразований, который использует три основных фактора для селективного разрушения ткани-мишени: фотосенсибилизатор (ФС), свет с определенной длиной волны и кислород. Ни один из этих факторов сам по себе не является токсичным, но их комбинация вызывает фотохимическую реакцию, которая приводит к образованию активных форм кислорода (АФК). Эти АФК повреждают опухолевые клетки и приводят к разрушению ткани-мишени [1]. Сеанс ФДТ включает в себя два этапа: введение ФС (внутривенное или локальное) и последующее облучение светом с определенной длиной волны в месте патологически измененных тканей. Между введением ФС и облучением необходим интервал времени, чтобы ФС селективно накопился в опухоли. По истечении соответствующего времени (от нескольких минут

до нескольких дней) опухоль облучается дистанционно или интерстициально (внутриканально) красным или ближним инфракрасным светом [2].

Фотодинамическая терапия начинается с поглощения света ФС в ткани-мишени, что запускает цепную реакцию фотохимических процессов, приводящих к образованию АФК. ФС в своем основном состоянии (синглетное состояние, ¹ФС) имеет устойчивую электронную конфигурацию с двумя электронами с противоположными спинами. Поглощение фотона света определенной длины волны приводит к переходу ФС в короткоживущее (несколько наносекунд) возбужденное синглетное состояние (¹ФС*). Это состояние нестабильно и быстро теряет избыток энергии путем излучения света (флуоресценции) или выделения тепла (внутреннего преобразования). Однако синглетное состояние может перейти в более стабильное и долговечное (от 10⁻⁶ до 10⁻³ с) триплетное возбужденное состояние (³ФС*) через процесс межси-

стемного взаимодействия. Триплетное состояние может вернуться в основное состояние путем излучения света (фосфоресценции) или претерпеть два типа реакций. Длительного времени нахождения в триплетном состоянии достаточно для передачи его энергии непосредственно молекулярному кислороду (O_2). Этот процесс приводит к образованию синглетного кислорода (1O_2) и основного состояния ФС, который называется реакцией II типа. Также может произойти реакция типа I, если возбужденный ФС взаимодействует с клеточным субстратом, таким как клеточная мембрана или молекула, и подвергается переносу электронов, образуя АФК. Этот процесс может включать в себя приобретение или отдачу электрона, что приводит к образованию катионных или анионных радикалов соответственно. Эти радикалы вступают в реакцию с O_2 , образуя АФК, такие как супероксидный анионный радикал ($O_2^{\cdot-}$), гидроксильный радикал ($HO\cdot$) и перекись водорода (H_2O_2). Продукты, образующиеся в результате реакций I и II типов, приводят к разрушению опухоли с помощью трех взаимосвязанных механизмов: прямого цитотоксического воздействия на опухолевые клетки (апоптоз, некроз, аутофагия, некроптоз, митотическая катастрофа, пироптоз и партанатоз), непрямого повреждения связанной с опухолью сосудистой сети и индукции воспалительной реакции, которая может активировать иммунный ответ против опухолевых клеток. Обе реакции могут происходить одновременно, но их соотношение зависит от типа используемого ФС, концентрации субстрата и O_2 , а также сродства ФС к субстрату. Кроме того, в литературе описывается реакция III типа при ФДТ. В отличие от реакции II типа, этот путь работает независимо от O_2 , позволяя ФС напрямую взаимодействовать со специфическими биомолекулами-мишенями. Этот механизм дает отличительное преимущество, полностью обходя трудности, связанные с достижением необходимой концентрации O_2 , которые часто встречаются при традиционной ФДТ [3].

Из-за высокой реактивности и короткого периода полураспада АФК ФДТ непосредственно воздействует только на клетки, расположенные близко к зоне выработки АФК (зона локализации ФС). Степень повреждения и цитотоксичности, возникающих в результате ФДТ, зависит от типа и дозы ФС [4], его внутри- и внеклеточной локализации, дозы света и скорости светового потока, доступности O_2 и интервала между приемом ФС и воздействием света [5].

Основные компоненты ФДТ

Свет является важной составляющей ФДТ. Клиническая эффективность ФДТ зависит от точности доставки света к ткани-мишени и его дозы, которая определяется скоростью и интенсивностью светового потока, временем воздействия и режимом доставки (однократная или фракционированная).

Высокие дозы света за короткий промежуток времени, то есть высокие скорости светового потока, не являются оптимальными для ФДТ, так как они приводят к быстрому истощению O_2 в тканях, что ограничивает выработку АФК и, следовательно, уменьшает эффективность лечения. Низкие скорости светового потока, напротив, способствуют избирательному апоптозу опухолевых клеток, что более предпочтительно, чем воспаление и отек, которые могут возникнуть при неконтролируемом разрыве клеточного содержимого во время некроза. Обычно для сеансов ФДТ используются полупроводниковые лазеры, неоновые-гелиевые лазеры, светоизлучающие диоды и т.д. [6]. Кроме того, дневной свет также может использоваться в качестве источника света для ФДТ [7].

Молекулярный O_2 является основным фактором, вызывающим цитотоксичность при ФДТ. Поэтому для эффективного проведения ФДТ необходимо обеспечить достаточную оксигенацию тканей. Концентрация кислорода может сильно отличаться в различных опухолях и даже в разных частях одной опухоли, в зависимости от плотности сосудистой сети. В случае более глубоких солидных опухолей, которые часто имеют нехватку кислорода в своем микроокружении, это может стать ограничивающим фактором. Как уже упоминалось, скорость светового потока при ФДТ связана с истощением кислорода в результате генерации цитотоксического 1O_2 . Истощение O_2 происходит, когда скорость его потребления в результате фотодинамической реакции превышает скорость его диффузии в облучаемой области. Поддержание постоянной скорости светового потока (и общей дозы света) во время ФДТ позволяет избежать превышения скорости потребления O_2 над скоростью его диффузии в ткани-мишени. Этот баланс также может быть достигнут с помощью фракционирования света [8].

Другим важным компонентом ФДТ являются ФС, которые определяются как вещества, способные поглощать свет с определенной длиной волны и запускать фотохимические и фотофизические реакции [9]. Большинство ФС, используемых в ФДТ, представляют собой порфирины [10], хлорины [11], бактериохлорины, бактериохлорофиллы и их производные [12], которые имеют общую структуру тетрапиррольного макроцикла, аналогичную циклу протопорфирина, содержащегося в гемоглобине. Первыми соединениями, показавшими потенциал в лечении рака с помощью ФДТ, были производные гематопорфирина (HpD), очищенная версия которых (фотофрин и другие) является представителями первого поколения ФС. Однако ФС первого поколения имели ряд ограничений, связанных с их сложной молекулярной структурой, проблемами с синтезом, низкими квантовыми выходами, гидрофобной природой и невысокой селективностью, что значительно снижало их

способность проникать в ткани [3]. Второе поколение ФС (фотодитазин и другие) характеризуется более высокими степенями чистоты веществ и образованием $^1\text{O}_2$, а также лучшим проникновением света в глубоко расположенные ткани благодаря их максимальному поглощению в диапазоне длин волн 650–800 нм. Третье поколение ФС представляет собой молекулы с улучшенной доставкой в опухоль благодаря соединению с нацеливающими молекулами (конъюгатами антител) или инкапсуляции в носители, включая липосомы, липидные и полимерные наночастицы и дендримеры. Эти носители способны усилить проникновение в кожу, растворимость и стабильность ФС [13].

Экспериментальные исследования показали, что различные методы ФДТ, применяемые для необратимого повреждения клеток и сосудов, вызывают различные изменения в метаболизме. Это может быть связано с разной степенью гипоксии, вызванной использованием различных ФС [14].

В последние годы все большее внимание уделяется использованию метиленового синего (МС) в ФДТ, направленное воздействие которого на митохондрии может привести к апоптозу опухолевых клеток [15]. Результаты систематического анализа 10 исследований показали эффективность ФДТ с использованием МС (в дозировке от 0,04 до 24,12 мг/кг) при лечении различных видов рака и меланомы [16].

Показана эффективность ФДТ и флуоресцентной диагностики (ФД) с подъязычным введением 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) при лечении больных с различными предраковыми заболеваниями полости рта и гортани [17], а также результативность самой ФД [18, 19]. Продемонстрирована эффективность ФД для оптимизации ФДТ [20], повышения эффективности комбинированного лечения рака желудка, толстой и прямой кишки, для улучшения результатов билиарной хирургии, холангиографии, идентификации перитонеального карциноматоза и метастазов печени [21]. Использование коллоидного раствора наночастиц, включая индоцианин зеленый (ICG NPs), повышало эффективность ФД для определения границ роста опухолей и путей их распространения [22]. Показано, что перспективный наноматериал – золотой нанокластер, покрытый дигидролипоевой кислотой (AuNC@DHLLA), сочетает в себе преимущества большой глубины проникновения в ткани, эффективной генерации АФК, фотохимического механизма I типа и низкой токсичности *in vivo* [23].

На данный момент имеется много данных, подтверждающих эффективность ФДТ [2], особенно в экспериментальных исследованиях [24, 25]. Метод ФДТ показал высокую эффективность при лечении предопухолевых заболеваний и различных видов опухолей, таких как актинический кератоз, базальноклеточный рак кожи, болезнь

Боуэна, грибковидный микоз, рак шейки матки, рак слизистой оболочки полости рта, рак молочной железы, экстрамаммарный рак Педжета, рак легких, холангиоцеллюлярный рак, меланома глаза и др. [26–42].

Перспективы комбинированного применения ФДТ и других видов излучения в экспериментальной и клинической онкологии

Комбинация ФДТ с другими методами лечения, такими как химиотерапия, лучевая терапия, иммунотерапия и фитотерапия, может быть эффективным подходом при лечении различных злокачественных опухолей, в отношении которых ранее не было достигнуто удовлетворительных результатов [43]. При одновременном использовании ФДТ и озонированного физиологического раствора у животных в эксперименте отмечено восстановление баланса про- и антиоксидантов [44].

Большие надежды связаны с применением комбинации ФДТ и нейтрон-захватной терапии (НЗТ). В настоящее время наиболее распространенными источниками бора для НЗТ являются кластеры бора в форме икосаэдров, которые присоединены к различным молекулам, таким как пептиды, белки, порфирины, дендримеры, полимеры и наночастицы, или включены в липосомы. Эти кластеры бора и/или носители помечены контрастными веществами, которые позволяют использовать методы визуализации, такие как ПЭТ, ОФЭКТ и ФД, для количественного определения местонахождения бора в опухоли и использования их в качестве тераностических агентов [45]. В настоящее время разработаны производные хлорина, связанные с препаратом для НЗТ меркаптододекаборатом натрия (BSH), которые предназначены для использования при ФД, ФДТ и НЗТ. Результаты исследований показали, что производные хлорина, конъюгированные с BSH, могут быть хорошими кандидатами как для ФДТ, так и для НЗТ [46]. Получены доклинические результаты высокой эффективности комбинированной НЗТ с ФДТ [47].

Для преодоления ограничений ФДТ и усиления ее терапевтического эффекта в настоящее время предложены и новейшие инновационные стратегии, которые используют невидимое излучение электромагнитного спектра (инфракрасные и рентгеновские лучи), ультразвук, электрическое и магнитное поля.

Инфракрасное излучение

Эффективным методом возбуждения ФС для ФДТ в более глубоких тканях является использование ближнего инфракрасного излучения (от 700 до 1100 нм). Такая ФДТ позволяет, к тому же, снизить фототоксичность для нормальных тканей. Комбинированное применение ФДТ и фотобиомодуляционной терапии (ФБМТ) способствует

и более эффективному восстановлению тканей после химиолучевой или лучевой терапии [48]. Исследования эффективности ФБМТ показывают, что повышенная перекисная окись липидов и истощение антиоксидантной системы являются основными механизмами стрессовой реакции на различные физиологические факторы. В этом процессе клеточные мембраны становятся целью для стрессовых факторов, фармакологических веществ и физических агентов. ФБМТ может регулировать образование свободных радикалов и оказывать мембранотропные эффекты при ФДТ опухолей [49].

Ученые из Университета Сан-Паулу (Бразилия) провели эксперимент, в котором изучали эффект сочетанного применения ФДТ и ФБМТ на клеточные линии рака SCC-25 и SCC-4. Показано, что сочетание этих методов приводит к улучшению результатов ФДТ за счет увеличения клеточной токсичности. ФБМТ усиливает действие ФДТ на клетки SCC-25 путем увеличения поглощения ФС и выработки АФК. Однако в клетках SCC-4 такого эффекта не наблюдалось, по сравнению с группой, получавшей только ФДТ. Авторы также отметили, что эти эффекты зависят от интервала между ФБМТ, накоплением ФС и проведением ФДТ. Исследователи пришли к выводу, что сочетание ФБМТ и ФДТ требует дальнейшего изучения [50].

Коллеги из Йоханнесбургского университета (ЮАР) в экспериментальной работе по изучению эффективности комбинированного применения ФБМТ и ФДТ с использованием фталоцианин-тетрасульфоновой кислоты цинка ($ZnPcS_4$) на резистентных клетках рака молочной железы MCF-7 исследовали молекулярные изменения, связанные с гибелью клеток. Показано, что при использовании родамина (Rh123) – флуоресцентного красителя, который избирательно накапливается в митохондриях и применяется для контроля целостности мембран клеток после ФДТ, – при комбинированном применении ФБМТ и ФДТ регистрировалось значительное нарушение работы митохондрий. Результаты исследования продемонстрировали, что ФБМТ может улучшить противоопухолевое действие ФДТ, индуцируя аутофагию в резистентных клетках рака молочной железы MCF-7. ФБМТ также активирует образование и обнаружение маркеров аутофагосом, и сочетание ее с ФДТ может помочь вызвать большее фотоповреждение и повысить эффективность лечения [51].

Рентгеновское излучение

При ФДТ используется видимый свет, что ограничивает лечение относительно поверхностными локализованными опухолями. Поэтому способность высокоэнергетического излучения активировать ФС в рамках сеансов радиодинамической терапии (РДТ) является предметом активного

исследования, поскольку рентгеновские и гамма-фотоны могут проникать глубоко в ткани [52].

В последние годы учеными из США, Японии и Италии предпринимаются успешные попытки апробации метода РДТ в экспериментальных исследованиях. Авторы сообщают, что комбинированное применение ФДТ и РДТ приводит к уменьшению числа жизнеспособных опухолевых клеток и замедлению роста различных видов опухолей по сравнению с использованием только лучевой терапии. Р. Hambach et al. [53] провели интересное исследование, посвященное изучению эффективности комбинированного применения ФДТ и рентгенотерапии для лечения глиобластомы. До сих пор глиобластомы не поддаются лечению стандартными методами, при этой патологии очень низкая средняя выживаемость – около 15 мес. Использование нового поколения ФС при проведении ФДТ может предложить новую стратегию для лечения глиобластомы. Исследователи изучили действие ФДТ с использованием тетрагидропорфирина-тетратозилата (THPTS) в сочетании с рентгеновским облучением на клетки глиобластомы *in vitro* и *in vivo*. Три клеточные линии глиобластомы человека (U-87 МГ, A-172, DBTRG-05 МГ) инкубированы с THPTS за 3–24 ч до облучения. Изучены локализация THPTS, его влияние на метаболическую активность, пролиферацию, механизмы клеточной гибели и долгосрочную выживаемость. THPTS был обнаружен в митохондриях, а не в ядре. ФДТ с использованием THPTS значительно снижала пролиферацию, метаболическую активность и клоногенную выживаемость, а также индуцировала клеточную гибель. Комбинированное применение ФДТ с использованием THPTS в сочетании с рентгенотерапией показало большую эффективность при воздействии на глиобластому *in vitro* и *in vivo* [53].

В исследованиях в этом направлении Д.А. Церковский и соавт. [54] изучили, как комбинация контактной лучевой терапии (КЛТ) и ФС хлоринового ряда, применяемого при ФДТ, влияет на противоопухолевую эффективность терапии у лабораторных животных с перевивными опухолями. В эксперименте использовано 50 белых беспородных крыс с массой тела 250 ± 50 г. Опухолевыми моделями были лимфосаркома Плисса и альвеолярный рак печени PC1, перевитые подкожно. Фотосенсибилизатор хлоринового ряда фотолон (РУП «Белмедпрепараты», Беларусь) вводили внутривенно капельно в дозе 2,5 мг/кг массы тела. Сеанс КЛТ проводили через 2,5–4 ч после введения ФС с использованием аппарата «microSelectron HDR V3 Digital» («Nucletron», Нидерланды) с источником излучения ^{192}Ir в разовых очаговых дозах (РОД) 5 и 10 Гр. Все животные были разделены на 5 групп по 5 особей в каждой: интактный контроль, КЛТ РОД 5 Гр, КЛТ РОД 10 Гр, ФС + КЛТ РОД 5 Гр, ФС + КЛТ РОД 10 Гр. Результаты показали, что

введение ФС хлоринового ряда перед сеансом КЛТ повышает противоопухолевую эффективность лучевой терапии у животных с различными типами опухолей. Это подтверждает перспективность дальнейших исследований радиосенсибилизирующих свойств ФС [54].

В США (2020) и Германии (2022) начаты клинические испытания I/II фазы по изучению безопасности и эффективности РДТ с применением 5-АЛК у пациентов с различными стадиями злокачественных опухолей головы и шеи, грудной и брюшной полостей, малого таза и рецидивными формами глиобластомы [55]. Недавние достижения в разработке рентгеновских сцинтилляторов и ФС на основе наночастиц, таких как наночастицы SiO_2 , Au, Fe, позволили гибридизировать эти фрагменты в отдельные нанокompозитные частицы. Эти наноплатформы при облучении диагностическими дозами и энергиями рентгеновских лучей вырабатывают большое количество АФК и впервые позволяют проводить неинвазивную ФДТ опухолей глубоких тканей [56].

Для генерации света и активации ФДТ в глубоких тканях также было предложено использовать излучение Вавилова–Черенкова, которое возникает, когда заряженные частицы движутся быстрее скорости света в данной среде. Данное излучение медицинских радиоизотопов и пучков радиотерапии может активировать ФС с образованием АФК при соединении радионуклида и ФС в наночастицах или при совместной локализации радионуклидов и ФС в раковых клетках. Излучение имеет преимущества, такие как подавление внешних источников облучения, минимизация воздействия на нормальные ткани и высокоселективное нацеливание на множественные метастазы. Основной проблемой применения излучения Вавилова–Черенкова (ИВЧ) является его низкая интенсивность. Исследование методом Монте-Карло показало, что скорости потока данного типа излучения недостаточны для достижения эффективной фототоксичности. Внешнее облучение также может стимулировать ФДТ с использованием ИВЧ. Этот подход интересен тем, что, в отличие от радиоизотопов, ИВЧ, индуцированное внешним пучком, может обеспечить более высокий поток фотонов и большую эффективность ФДТ [7].

Анализ результатов экспериментального исследования совместного применения РДТ и ФДТ у крыс с перевивными подкожно опухольми модели лимфосаркомы Плисса показал выраженную тенденцию к более высокому противоопухолевому эффекту такой комбинированной терапии, по сравнению с РДТ и ФДТ в монорежимах [57]. Появились и каталитические наносистемы с уникальными структурами и функциями, усиливающие рентгеновскую ФДТ посредством иммунного ответа [58].

Ультразвуковое излучение

Ультразвук имеет частоты звука, превышающие диапазон человеческого слуха (>20 кГц). В отличие от видимого света, ультразвук является механической волной, которая может проникать глубоко в опухоль-мишень. Сонодинамическая терапия (СДТ) основана на синергетическом эффекте ультразвука и химического соединения, известного как соносенсибилизатор (СС). Ультразвук может быть точно сфокусирован на определенных участках опухоли и эффективно активировать цитотоксичность СС, вызывая разрушение опухолевых клеток с минимальным повреждением окружающих нормальных тканей [59]. Механизмы действия СДТ зависят от биологических моделей, типа СС и параметров ультразвукового воздействия, таких как частота и интенсивность. Однако универсальный механизм действия СДТ определить трудно. В настоящее время возможные теории включают образование АФК, эффект кавитации и термическое повреждение. Результаты последних исследований свидетельствуют о тенденции к повышению эффективности СДТ опухолей экспериментальных животных [60].

Глиобластома, как уже отмечалось выше, является трудноизлечимым заболеванием, для лечения которого предпринимались различные попытки, но без особого эффекта. Целью исследования J. Park et al. [61] была оценка эффективности ФДТ и СДТ, которые в настоящее время используются для лечения опухолей головного мозга, а также соно-фотодинамической терапии (СФДТ), которая представляет собой комбинацию этих двух методов. Четырем группам крыс Sprague–Dawley вводили клетки глиомы C6 в кортикальную область и лечили с помощью ФДТ, СДТ и СФДТ. Ежедневно проводилась магнитно-резонансная томография, а за день до процедуры и через 1 нед после нее – ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Акустическая мощность, используемая при обработке ультразвуком, составляла $5,5 \text{ Вт/см}^2$ с использованием датчика частотой $0,5 \text{ МГц}$. Плотность мощности лазерного излучения с длиной волны 633 нм составляла 100 Дж/см^2 . Маркеры окислительного стресса и апоптоза были оценены через 3 дня после лечения с помощью иммуногистохимического исследования. Были использованы антитела 4-Гидроксиноненал (4-HNE), 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин (8-OHdG) и каспаза-3 (Cas-3). При МРТ-визуализации через 12 дней после лечения в группе ФДТ наблюдалось уменьшение объема опухоли ($p < 0,05$). В группе СДТ наблюдалось незначительное увеличение объема по сравнению с группой, в которой применялась ФДТ. В группе СФДТ наблюдались высокие показатели экспрессии факторов, связанных с АФК, таких как 8-OHdG ($p < 0,001$) и каспаза-3 ($p < 0,001$). Результаты исследования продемонстрировали, что свет в сочетании с СС может подавлять рост глиобластомы. Хотя при проведении МРТ не было

выявлено комбинированного эффекта СФДТ, при иммуногистохимическом исследовании наблюдался высокий уровень окислительного стресса. Тем не менее, как подчеркивают авторы, необходимы дальнейшие исследования для изучения параметров безопасности применения ультразвука при лечении глиобластомы [61].

J.X. Zhu et al. [62] также продемонстрировали, что СФДТ оказывает более выраженный противоопухолевый эффект, чем СДТ или ФДТ в самостоятельных вариантах. Авторы стремились изучить использование поли (L-лактид-когликолидного)-микропузырьков (МП), опосредованных куркумином (КУР) (КУР-МП), в клетках рака печени HepG2. МП гексафторида серы (МПс), инкапсулированные в монослой липидов, обычно используются в клинике для исследования поражений печени. КУР-МП представляли собой круглые сферы с гладкой поверхностью и средним размером 3,7 мкм. При проведении исследования были определены цитотоксичность и внутриклеточное накопление КУР. При сравнении СДТ с использованием КУР (КУР-СДТ) и ФДТ с использованием КУР (КУР-ФДТ) определили, что жизнеспособность клеток HepG2 снижалась, а скорость апоптоза повышалась при проведении СФДТ с использованием КУР (КУР-СФДТ). КУР-СФДТ обладала самой высокой эффективностью воздействия. При проведении КУР-СФДТ электронная микроскопия выявила пироптоз и апоптоз. Механизм этих форм гибели клеток, как полагают авторы, был связан с потерей мембранного потенциала митохондрий и увеличением выработки внутриклеточных АФК. Эти данные свидетельствуют о том, что КУР-СФДТ может быть перспективным методом лечения рака печени [62].

Электрическое и магнитное поля

Высокоэнергетическое электрическое поле воздействует на клеточную мембрану, создавая неселективные отверстия (обратимая электропорация), что позволяет неселективно переносить ФС через мембрану внутрь клетки, или разрушая ее (необратимая электропорация). Электрические импульсы, применяемые в сочетании с ФДТ, повышают ее эффективность. Основным преимуществом ФДТ с использованием электропорации является большая точность воздействия, так как скорость переноса ФС высока только в области, где применяется электрическое поле.

Меланома считается наиболее агрессивной злокачественной опухолью кожи, которая до сих пор не имеет эффективного лечения. Поэтому альтернативные методы лечения этой патологии очень востребованы. ФДТ меланомы с электропорацией (ЭП-ФДТ) представляется перспективным подходом. Новые разработки в области ЭП-ФДТ направлены на повышение селективности и биосовместимости с опухолями ФС второго поколения, в том числе и хлорина е6 (Ce6). J. Kulbacka и et al. под-

твердили улучшенный фотодинамический эффект Ce6 на клетки меланомы кожи (Me45) и контрольные клетки (CHO-K1). В своём исследовании они применили 1 или 5 импульсов длительностью 10 мс и оценили эффект ЭП-ФДТ с помощью различных тестов, таких как фотоокисление с помощью поглотителя синглетного кислорода (ABMDMA), измерение окислительно-восстановительного потенциала, кинетические измерения с помощью флуоресцентной микроскопии, изучение поглощения ФС, уровня перекисного окисления липидов и структуры актиновых волокон. Результаты исследования показали эффективную доставку Ce6 в клетки Me45 и хорошую фотодинамическую эффективность, повышенную за счет электропорации злокачественных клеток [63].

Магнитное поле также имеет преимущества по своему воздействию и безопасности для организма, что делает его перспективным для совместного применения с ФДТ. Одной из основных проблем ФДТ является ненаправленное накопление ФС в опухолевых клетках, что приводит к токсическому воздействию на нормальные клетки вокруг опухоли. Биосовместимые суперпарамагнитные наноматериалы усиливают направленное накопление ФС в опухоли под воздействием внешнего магнитного поля. Преимущество ФДТ, использующей магнитное поле, заключается в быстрой концентрации магнитного наноматериала и его доставке в целевую среду, при этом требуется меньшая доза излучения для достижения желаемого эффекта. Наиболее распространенными наноматериалами для ФДТ с магнитным полем являются функционализированные суперпарамагнитные наночастицы оксида железа (SPIONPs), такие как Fe_3O_4 . Эти наноматериалы обладают преимуществами, такими как высокая биосовместимость, функциональная поверхность, низкая токсичность и эффективный суперпарамагнетизм.

O.J. Fakayode et al. [64] провели оценку усиления магнитным полем эффективности ФДТ с использованием нового нанопрепарата при воздействии на клетки рака молочной железы MCF-7. Нанопрепарат демонстрировал превосходное синее и красное излучение при ультрафиолетовом (380 нм) и видимом (430 нм) облучении и хорошо усваивался клетками без какой-либо существенной темновой цитотоксичности через 24 ч после инкубации. Однако после воздействия на клетки света в течение примерно 15 мин наблюдалась высокая скорость гибели клеток, находящаяся в прямой зависимости от дозы препарата. Кроме того, клетки, подвергшиеся воздействию внешнего магнитного поля, проявляли более высокую фототоксичность, чем клетки, не подвергшиеся воздействию. Результаты исследования свидетельствуют о перспективности применения лекарственной формы нанопорфиринов при комбинированной ФДТ с использованием магнитного поля [64].

Закключение

В работе представлены различные виды излучения, которые в сочетании с ФДТ могут повысить эффективность ее применения в лечении опухолевых и предопухолевых заболеваний, преодолев имеющиеся на данный момент некоторые ограничения этой технологии, такие как незначительная глубина проникновения света в биологические

ткани, нецелевые ФС и гипоксия опухолевой ткани. Комбинирование с различными источниками энергии является ключевым фактором для дальнейшего развития ФДТ. Будущие исследования, направленные на преодоление ограничений ФДТ, будут способствовать раскрытию полного потенциала этой технологии в клинике.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hamblin M.R., Abrahamse H. Factors Affecting Photodynamic Therapy and Anti-Tumor Immune Response. *Anticancer Agents Med Chem.* 2021; 21(2): 123–36. doi: 10.2174/1871520620666200318101037.
2. Hamblin M.R. Photodynamic Therapy for Cancer: What's Past is Prologue. *Photochem Photobiol.* 2020; 96(3): 506–16. doi: 10.1111/php.13190.
3. Alvarez N., Sevilla A. Current Advances in Photodynamic Therapy (PDT) and the Future Potential of PDT-Combinatorial Cancer Therapies. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(2): 1023. doi: 10.3390/ijms25021023.
4. Fontana L.C., Pinto J.G., Magalhães J.A., Tada D.B., de Almeida R.M.S., Pacheco-Soares C., Ferreira-Strixino J. Comparison of the Photodynamic Effect of Two Chlorins, Photodithazine and Fotoenticine, in Gliosarcoma Cells. *Photochem.* 2022; 2(1): 165–80. doi: 10.3390/photochem2010013.
5. Varzandeh M., Sabouri L., Mansouri V., Gharibshahian M., Behshitzadeh N., Hamblin M.R., Rezaei N. Application of nano-radiosensitizers in combination cancer therapy. *Bioeng Transl Med.* 2023; 8(3): e10498. doi: 10.1002/btm2.10498.
6. Черемисина О.В., Вусик М.В., Солдатов А.Н., Рейнер И.В. Современные возможности эндоскопических лазерных технологий в клинической онкологии. *Сибирский онкологический журнал*, 2007; 4: 5–11. [Cheremisina O.V., Vusik M.V., Soldatov A.N., Reiner I.B. Endoscopic laser technologies in clinical oncology. *Siberian Journal of Oncology.* 2007; (4): 5–11. (in Russian)].
7. Huang F., Fu Q., Tang L., Zhao M., Huang M., Zhou X. Trends in photodynamic therapy for dermatology in recent 20 years: A scientometric review based on CiteSpace. *J Cosmet Dermatol.* 2024; 23(2): 391–402. doi: 10.1111/jocd.16033.
8. Rodrigues J.A., Correia J.H. Enhanced Photodynamic Therapy: A Review of Combined Energy Sources. *Cells.* 2022; 11(24): 3995. doi: 10.3390/cells11243995.
9. George B.P., Abrahamse H. Light-Activated Phytochemicals in Photodynamic Therapy for Cancer: A Mini Review. *Photobiomol Photomed Laser Surg.* 2022; 40(11): 734–41. doi: 10.1089/photob.2022.0094.
10. Решетов И.В., Коренев С.В., Романко Ю.С. Формы гибели клеток и мишени при фотодинамической терапии. *Сибирский онкологический журнал*. 2022; 21(5): 149–54. [Reshetov I.V., Korenev S.V., Romanko Yu.S. Forms of cell death and targets at photodynamic therapy. *Siberian Journal of Oncology.* 2022; 21(5): 149–54. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-149-154.
11. Linares I.A.P., Martinelli L.P., Moritz M.N.O., Selistre-de-Araujo H.S., de Oliveira K.T., Perussi J.R. Cytotoxicity of structurally-modified chlorins aimed for photodynamic therapy applications. *J Photochem Photobiol A: Chemistry.* 2022; 425: 113647. doi: 10.1016/j.jphotochem.2021.113647.
12. Mironov A.F., Grin M.A., Pantushenko I.V., Ostroverkhov P.V., Ivanenkov Y.A., Filkov G.I., Plotnikova E.A., Karmakova T.A., Starovoi-tova A.V., Burmistrova N.V., Yuzhakov V.V., Romanko Y.S., Abakumov M.A., Ignatova A.A., Feofanov A.V., Kaplan M.A., Yakubovskaya R.I., Tsigankov A.A., Majouga A.G. Synthesis and Investigation of Photophysical and Biological Properties of Novel S-Containing Bacteriopurpurinimides. *J Med Chem.* 2017; 60(24): 10220–30. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00577.
13. Dragicevic N., Predic-Atkinson J., Nikolic B., Pajovic S.B., Ivkovic S., Adzic M. Nanocarriers in topical photodynamic therapy. *Expert Opin Drug Deliv.* 2024; 1–29. doi: 10.1080/17425247.2024.2318460.
14. Shirmanova M.V., Lukina M.M., Sirotkina M.A., Shimolina L.E., Dudenkova V.V., Ignatova N.I., Tobita S., Shcheslavskiy V.I., Zagaynova E.V. Effects of Photodynamic Therapy on Tumor Metabolism and Oxygenation Revealed by Fluorescence and Phosphorescence Lifetime Imaging. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(3): 1703. doi: 10.3390/ijms25031703.
15. Логинова А.Г., Никитенко И.С., Тихоновский Г.В., Скобел-цин А.С., Войтова А.В., Лощенко В.В. Разработка метода оценки глубины проникновения этосом с метиленовым синим в кожу при аппликационном применении и фотодинамическом воздействии. *Biomedical Photonics.* 2022; 11(4): 11–8. [Loginova A.G., Nikitenko I.S., Tikhonovskiy G.V., Skobeltsin A.S., Voitova A.V., Loschenov V.B. Development of a method for assessing the depth of penetration of ethosomes

with methylene blue into the skin during application and photodynamic exposure. *Biomed Photon.* 2022; 11(4): 11–8. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-4-11-18.

16. Taldiev A., Terekhov R., Nikitin I., Melnik E., Kuzina V., Klochko M., Reshetov I., Shiryayev A., Loschenov V. and Ramenskaya G. Methylene blue in anticancer photodynamic therapy: systematic review of preclinical studies. *Front Pharmacol.* 2023; 14: 1264961. doi: 10.3389/fphar.2023.1264961.
17. Решетов И.В., Романко Ю.С. Фундаментальные и прикладные исследования Института кластерной онкологии имени Л.Л. Левшина по разработке методов лечения заболеваний головы и шеи. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2023; 11(2): 81–91. [Reshetov I.V., Romanko Yu.S. Fundamental and applied research of the Institute of Cluster Oncology named after L.L. Levshin on the development of methods for the treatment of diseases of the head and neck. *Head and neck. Russian Journal.* 2023; 11(2): 81–91. (in Russian)]. doi: 10.25792/HN.2023.11.2.81-91.
18. Зикиряходжаев А.Д., Старкова М.В., Тимошкин В.О. Индоцианин зеленый в диагностике и реконструктивной хирургии при раке молочной железы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2023; 9(2): 20–4. [Zikiryakhodzhaev A.D., Starkov M.V., Timoshkin V.O. Indocyanine green in diagnostics and reconstructive surgery for breast cancer. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2023; 9(2): 20–4. (in Russian)]. doi: 10.17116/hirurgia202309220.
19. Филоненко Е.В., Каприн А.Д. Современные технологии диагностики в онкодерматологии. *Biomedical Photonics.* 2023; 12(4): 4–14. https://doi.org/10.24931/2413-9432-2023-12-4-4-14. [Filonenko E.V., Kaprin A.D. Modern diagnostic technologies in oncodermatology. *Biomed Photon.* 2023; 12(4): 4–14. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2023-12-4-4-14.
20. Филоненко Е.В., Иванова-Радкевич В.И. Флуоресцентная диагностика при немеланоцитарных опухолях кожи. *Biomedical Photonics.* 2022; 11(4): 32–40. [Filonenko E.V., Ivanova-Radkevich V.I. Fluorescent diagnostics of non-melanoma skin cancer. *Biomed Photon.* 2022; 11(4): 32–40. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-4-32-40.
21. Дубровин В.Ю., Тымчук С.С., Давлетшина В.В., Павлов Р.В., Каченко В.А. Современные возможности ICG-флуоресцентной визуализации в абдоминальной онкохирургии. *Сибирский онкологический журнал.* 2023; 22(2): 143–59. [Dubrovina V.Yu., Tymchuk S.S., Davletshina V.V., Pavlov R.V., Kashchenko V.A. The role of ICG-fluorescence imaging in abdominal surgical oncology. *Siberian Journal of Oncology.* 2023; 22(2): 143–59. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-143-159.
22. Фаррахова Д.С., Романишкин И.Д., Яковлев Д.В., Маклыгина Ю.С., Олейников В.А., Федотов П.В., Кравчик М.В., Бездетная Л., Лощенко В.В. Взаимосвязь спектроскопических и структурных свойств j-агрегатов индоцианина зеленого. *Biomedical Photonics.* 2022; 11(3): 4–16. [Farrakhova D.S., Romanishkin I.D., Yakovlev D.V., Maklygina Yu.S., Oleinikov V.A., Fedotov P.V., Kravchik M.V., Bezdetnaya L., Loschenov V.B. Correlation of spectroscopic and structural properties of indocyanine green j-aggregates. *Biomed Photon.* 2022; 11(3): 4–16. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-3-4-16.
23. Han R., Zhao M., Wang Z., Liu H., Zhu S., Huang L., Wang Y., Wang L., Hong Y., Sha Y., Jiang Y. Super-efficient in Vivo Two-Photon Photodynamic Therapy with a Gold Nanocluster as a Type I Photosensitizer. *ACS Nano.* 2020; 14(8): 9532–44. doi: 10.1021/acsnano.9b05169.
24. Романко Ю.С., Цыб А.Ф., Каплан М.А., Попучиев В.В. Влияние фотодинамической терапии с фотодитазином на морфофункциональные характеристики саркомы М-1. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2004; 138(12): 658–64. [Romanko Yu.S., Tsyb A.F., Kaplan M.A., Popuchiev V.V. Effect of photodynamic therapy with photodithazine on morphofunctional parameters of M-1 sarcoma. *Bull Exp Biol Med.* 2004; 138(6): 584–9. (in Russian)].
25. Романко Ю.С., Цыб А.Ф., Каплан М.А., Попучиев В.В. Зависимость противоопухолевой эффективности фотодинамической терапии от плотности световой энергии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2005; 139(4): 456–61. [Romanko Yu.S., Tsyb A.F., Kaplan M.A., Popuchiev V.V. Relationship between antitumor efficiency of

photodynamic therapy with photoditazine and photoenergy density. Bull Exp Biol Med. 2005; 139(4): 460–4. (in Russian)].

26. Филоненко Е.В., Иванова-Радкевич В.И. Фотодинамическая терапия больных псориазом. Biomedical Photonics. 2023; 12(1): 28–36. [Filonenko E.V., Ivanova-Radkevich V.I. Photodynamic therapy of psoriasis. Biomed Photon. 2023; 12(1): 28–36. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2023-12-1-28-36.6.

27. Филоненко Е.В., Иванова-Радкевич В.И. Фотодинамическая терапия при акне. Biomedical Photonics. 2023; 12(2): 48–53. [Filonenko E.V., Ivanova-Radkevich V.I. Photodynamic therapy of acne. Biomed Photon. 2023; 12(2): 48–53. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2023-12-2-48-56.

28. Решетов И.В., Фатянова А.С., Бабаева Ю.В., Гафаров М.М., Огданская К.В., Сухова Т.Е., Корнев С.В., Денисенко М.В., Романко Ю.С. Современные аспекты фотодинамической терапии актинического кератоза. Biomedical Photonics. 2019; 8(2): 25–30. [Reshetov I.V., Fatyanova A.S., Babaeva Yu.V., Gafarov M.M., Ogdanskaya K.V., Suхова Т.Е., Korenev S.V., Denisenko M.V., Romanko Yu.S. Modern aspects of photodynamic therapy of actinic keratoses. Biomed Photon. 2019; 8(2): 25–30. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-2-25-30.

29. Филоненко Е.В., Окушко С.С. Актинический кератоз (обзор литературы). Biomedical Photonics. 2022; 11(1): 37–48. [Filonenko E.V., Okushko S.S. Actinic keratosis (review of literature). Biomed Photon. 2022; 11(1): 37–48. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-1-37-48.

30. Решетов И.В., Корнев С.В., Романко Ю.С. Современные аспекты фотодинамической терапии при базальноклеточном раке кожи. Biomedical Photonics. 2022; 11(3): 35–9. [Reshetov I.V., Korenev S.V., Romanko Yu.S. Modern aspects of photodynamic therapy of basal cell skin cancer. Biomed Photon. 2022; 11(3): 35–9. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-3-35-39.

31. Романко Ю.С., Каплан М.А., Иванов С.А., Галкин В.Н., Молочкова Ю.В., Кунцевич Ж.С., Третьякова Е.И., Сухова Т.Е., Молочков В.А., Молочков А.В. Эффективность фотодинамической терапии базальноклеточной карциномы с использованием фотосенсибилизаторов различных классов. Вопросы онкологии. 2016; 62(3): 447–50. [Romanko Y.S., Kaplan M.A., Ivanov S.A., Galkin V.N., Molochkova Y.V., Kuntsevich Z.S., Tretiakova E.I., Sukhova T.E., Molochkov V.A., Molochkov A.V. Efficacy of photodynamic therapy for basal cell carcinoma using photosensitizers of different classes. Problems in Oncology. 2016; 62(3): 447–50. (in Russian)].

32. Филоненко Е.В., Иванова-Радкевич В.И. Фотодинамическая терапия пациентов с болезнью Боуэна. Biomedical Photonics. 2023; 12(4): 22–9. [Filonenko E.V., Ivanova-Radkevich V.I. Photodynamic therapy of Bowen's disease. Biomed Photon. 2023; 12(4): 22–9. (in Russian)]. doi: 10.17116/onkolog201870515.

33. Филоненко Е.В., Иванова-Радкевич В.И. Фотодинамическая терапия в лечении больных грибовидным микозом. Biomedical Photonics. 2022; 11(1): 27–36. [Filonenko E.V., Ivanova-Radkevich V.I. Photodynamic therapy in the treatment of patients with mycosis fungoides. Biomed Photon. 2022; 11(1): 27–36. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-1-27-36.

34. Гильядова А.В., Романко Ю.С., Ищенко А.А., Самойлова С.В., Ширяев А.А., Алексеева П.М., Эфендиев К.Т., Решетов И.В. Фотодинамическая терапия предраковых заболеваний и рака шейки матки (обзор литературы). Biomedical Photonics. 2021; 10(4): 59–67. [Gilyadova A.V., Romanko Yu.S., Ishchenko A.A., Samoilova S.V., Shiryayev A.A., Alekseeva P.M., Efendiev K.T., Reshetov I.V. Photodynamic therapy for precancer diseases and cervical cancer (review of literature). Biomed Photon. 2021; 10(4): 59–67. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-4-59-67.

35. Панферова О.И., Николенко В.Н., Кочурова Е.В., Кудасова Е.О. Этиология, патогенез, основные принципы лечения плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта. Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. 2022; 10(2): 69–77. [Panferova O.I., Nikolenko V.N., Kochurova E.V., Kudasova E.O. Etiology, pathogenesis, basic principles of treatment of squamous cell carcinoma of the oral mucosa. Head and neck. Russian Journal. 2022; 10(2): 69–77. (in Russian)]. doi: 10.25792/HN.2022.10.2.69-77.

36. Кит О.И., Енгибарян М.А., Комарова Е.Ю., Комарова Е.Ф., Маслов А.А., Димитриади С.Н. Первый опыт применения интраоперационной фотодинамической терапии первичного местного распространенного рака слизистой оболочки полости рта. Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. 2023; 11(4): 33–8. [Kit O.I., Engibaryan M.A., Komarova E.Yu., Komarova E.F., Maslov A.A., Dimitriadi S.N. First experience of using intraoperative photodynamic therapy for primary locally advanced cancer of the oral mucosa. Head and neck. Russian Journal. 2023; 11(4): 33–8. (in Russian)]. doi: 10.25792/HN.2023.11.4.33-38.

37. Каприн А.Д., Рассказова Е.А., Филоненко Е.В., Сарибекян Э.К., Зикиряходжаев А.Д., Чиссов В.И. Интраоперационная фотодинамическая

терапия больной раком молочной железы IIIС стадии (8-летний период безрецидивного наблюдения). Biomedical Photonics. 2017; 6(2): 34–7. [Kaprin A.D., Rasskazova E.A., Filonenko E.V., Saribekyan E.K., Zikiryakhodzhayev A.D., Chissov V.I. Intraoperative photodynamic therapy in patient with stage IIIC breast cancer (8 years without recurrence). Biomed Photon. 2017; 6(2): 34–7. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2017-6-2-34-37.

38. Филоненко Е.В., Иванова-Радкевич В.И. Фотодинамическая терапия в лечении экстрамаммарного рака Педжета. Biomedical Photonics. 2022; 11(3): 24–34. [Filonenko E.V., Ivanova-Radkevich V.I. Photodynamic therapy in the treatment of extramammary Paget's disease. Biomed Photon. 2022; 11(3): 24–34. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-3-24-34.

39. Емельянова О.О., Зикиряходжаев А.Д., Сарибекян Э.К., Филоненко Е.В. Современный консенсус относительно диагностики и лечения экстрамаммарного рака Педжета. Вестник дерматологии и венерологии. 2023; 99(3): 23–32. [Emelyanova O.O., Zikiryakhodzhayev A.D., Saribekyan E.K., Filonenko E.V. The current consensus for the diagnostic and treatment of extramammary Paget's disease. Herald of Dermatology and Venerology. 2023; 99(3): 23–32. (in Russian)]. doi: 10.25208/vdv1400.

40. Sun W, Zhang Q, Wang X, Jin Z, Cheng Y, Wang G. Clinical practice of photodynamic therapy for non-small cell lung cancer in different scenarios: who is the better candidate? Respiration. 2024. doi: 10.1159/000535270.

41. Li Y, Li Y, Song Y, Liu S. Advances in research and application of photodynamic therapy in cholangiocarcinoma (Review). Oncol Rep. 2024; 51(3): 53. doi: 10.3892/or.2024.8712.

42. Жилыева Е.П., Демешко П.Д., Науменко Л.В., Красный С.А., Церковский Д.А., Жерко И.Ю. Фотодинамическая терапия первичных и рецидивных слабопигментных форм меланомы сосудистой оболочки глаза. Biomedical Photonics. 2022; 11(3): 17–23. [Zhylyayeva K.P., Demeshko P.D., Navumenka L.V., Krasny S.A., Tzerkovsky D.A., Zherko I.Yu. Photodynamic therapy of primary and recurrent forms of weakly pigment choroidal melanoma. Biomed Photon. 2022; 11(3): 17–23. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-3-17-23.

43. Kubrak T.P, Kolodziej P, Sawicki J, Mazur A, Koziorowska K, Aebischer D. Some Natural Photosensitizers and Their Medicinal Properties for Use in Photodynamic Therapy. Molecules. 2022; 27(4): 1192. doi: 10.3390/molecules27041192.

44. Щербатюк Т.Г., Жукова (Плеханова) Е.С., Никитина Ю.В., Ганеев А.Б. Окислительная модификация белков в тканях крыс при опухолевом росте в условиях озono-фотодинамического воздействия. Биофизика. 2020; 65(2): 367–75. [Shcherbatyuk T.G., Zhukova (Plekhanova) E.S., Nikitina J.V., Gapeyev A.B. Oxidative Modification of Proteins in the Tissues of Rats with Growing Tumors under the Ozone-Photodynamic Treatment. Biophysics. 2020; 65(2): 367–75. (in Russian)]. doi: 10.1134/S0006350920020219.

45. Beck-Sickinge A.G., Becker D.P., Chepurna O., Das B., Flieger S., Hey-Hawkins E., Hosmane N., Jalisatgi S.S., Nakamura H., Patil R., Vicente M.D.G.H., Viñas C. New Boron Delivery Agents. Cancer Biother Radiopharm. 2023; 38(3): 160–72. doi: 10.1089/cbr.2022.0060.

46. Asano R, Nagami A, Fukumoto Y, Miura K, Yazawa F, Ito H, Sakata I, Tai A. Synthesis and biological evaluation of new BSH-conjugated thiolin derivatives as agents for both photodynamic therapy and boron neutron capture therapy of cancer. J Photochem Photobiol B. 2014; 140: 140–9. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2014.07.008.

47. Talko V.V., Lavrenchuk G.Y., Pochapinskyi O.D., Atamanuk N.P., Chernyshov A.V. Efficiency of photon capture beam technology and photodynamic impact on malignant and normal human cells in vitro. Probl Radiac Med Radiobiol. 2022; 27: 234–48. doi: 10.33145/2304-8336-2022-27-234-248.

48. Кастыро И.В., Решетов И.В., Корнев С.В., Фатянова А.С., Бабаева Ю.В., Романко Ю.С. Фотобиомодуляция орального мукозита при химиолучевой терапии рака головы и шеи. Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. 2023; 11(2): 65–74. [Kastyro I.V., Reshetov I.V., Korenev S.V., Fatyanova A.S., Babaeva Yu.V., Romanko Yu.S. Photobiomodulation of oral mucositis in chemoradiotherapy for head and neck cancer. Head and neck. Russian Journal. 2023; 11(2): 65–74. (in Russian)]. doi: 10.25792/HN.2023.11.2.65-74.

49. Shurygina I.P., Zilov V.G., Smekalkina L.V., Naprienko M.B., Safonov M.I., Akulov S.N. Effect of Infrared Low-Intensity Laser Irradiation on Lipid Peroxidation under Conditions of Experimental Circulatory Hypoxia of Visual Analyzer. Bull Exp Biol Med. 2020; 168(5): 602–4. doi: 10.1007/s10517-020-04760-6.

50. de Faria C.M.G., Costa C.S., Bagnato V.S. Photobiomodulation effects on photodynamic therapy in HNSCC cell lines. J Photochem Photobiol B. 2021; 217: 112170. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2021.112170.

51. Anigo E.C., George B.P., Abrahamse H. Photobiomodulation Improves Anti-Tumor Efficacy of Photodynamic Therapy against Resistant MCF-7 Cancer Cells. Biomedicines. 2023; 11(6): 1547. doi: 10.3390/biomedicines11061547.

52. Panetta J.V., Cvetkovic D., Chen X., Chen L., Ma C.C. Radiodynamic therapy using 15-MV radiation combined with 5-aminolevulinic acid and carbamide peroxide for prostate cancer in vivo. *Phys Med Biol.* 2020; 65(16): 165008. doi: 10.1088/1361-6560/ab9776.
53. Hamsch P., Istomin Y.P., Tzerkovsky D.A., Patties I., Neuhaus J., Kortmann R.D., Schastak S., Glasow A. Efficient cell death induction in human glioblastoma cells by photodynamic treatment with Tetrahydroporphyrin-Tetratosylat (THPTS) and ionizing irradiation. *Oncotarget.* 2017; 8(42): 72411–23. doi: 10.18632/oncotarget.20403.
54. Церковский Д.А., Протопович Е.Л., Козловский Д.И., Суслова В.А. Противоопухолевая эффективность контактной лучевой терапии в комбинации с фотосенсибилизатором хлоринового ряда в эксперименте. *Biomedical Photonics.* 2021; 10(2): 25–33. [Tzerkovsky D.A., Protopovich Ya.L., Kozlovsky D.I., Suslova V.A. Antitumor efficiency of contact radiotherapy in combination with a chlorine-based photosensitizer in experiment. *Biomed Photon.* 2021; 10(2): 25–33. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-2-25-33.
55. Церковский Д.А., Мазуренко А.Н., Козловский Д.И., Адаменко Н.Д., Боричевский Ф.Ф. Комбинированная фотодинамическая и радиодинамическая терапии с хлориновым фотосенсибилизатором при фракционированном лучевом воздействии на перевивные опухоли in vivo. *Российский биотерапевтический журнал.* 2023; 22(3): 75–86. [Tzerkovsky D.A., Mazurenko A.N., Kozlovsky D.I., Adamenko N.D., Borichevsky F.F. Combined photodynamic and radiodynamic therapy with a chlorine photosensitizer under fractionated radiation exposure to transplanted tumors in an in vivo experiment. *Russian Journal of Biotherapy.* 2023; 22(3): 75–86. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9784-2023-22-3-75-86.
56. Souris J.S., Leoni L., Zhang H.J., Pan A., Tanios E., Tsai H.M., Balyasnikova I.V., Bissonnette M., Chen C.T. X-ray Activated Nanoplateforms for Deep Tissue Photodynamic Therapy. *Nanomaterials (Basel).* 2023; 13(4): 673. doi: 10.3390/nano13040673.
57. Церковский Д.А., Козловский Д.И., Мазуренко А.Н., Адаменко Н.Д., Боричевский Ф.Ф. Экспериментальные исследования in vivo противоопухолевой эффективности фотодинамической и радиодинамической терапии, а также их сочетания. *Biomedical Photonics.* 2023; 12(2): 24–33. [Tzerkovsky D.A., Kozlovsky D.A., Mazurenko A.N., Adamenko N.D., Borichevsky F.F. Experimental in vivo studies of the antitumor efficacy of photodynamic and radiodynamic therapy and their combinations. *Biomed Photon.* 2023; 12(2): 24–33. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2023-12-2-24-33.
58. Zhang G., Guo M., Ma H., Wang J., Zhang X.D. Catalytic nanotechnology of X-ray photodynamics for cancer treatments. *Biomater Sci.* 2023; 11(4): 1153–81. doi: 10.1039/d2bm01698b.
59. Marcus S.L., de Souza M.P. Theranostic Uses of the Heme Pathway in Neuro-Oncology: Protoporphyrin IX (PpIX) and Its Journey from Photodynamic Therapy (PDT) through Photodynamic Diagnosis (PDD) to Sonodynamic Therapy (SDT). *Cancers (Basel).* 2024; 16(4): 740. doi: 10.3390/cancers16040740.
60. Протопович Е.Л., Церковский Д.А. Противоопухолевая эффективность сонодинамической терапии с фотосенсибилизатором хлоринового ряда в эксперименте. *Российский биотерапевтический журнал.* 2022; 21(1): 68–75. [Protopovich E.L., Tzerkovsky D.A. Antitumor efficiency of sonodynamic therapy in combination with chlorine-based photosensitizer in experiments. *Russian Journal of Biotherapy.* 2022; 21(1): 68–75. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9784-2022-21-1-68-75.
61. Park J., Kong C., Shin J., Park J.Y., Na Y.C., Han S.H., Chang J.W., Song S.H., Chang W.S. Combined Effects of Focused Ultrasound and Photodynamic Treatment for Malignant Brain Tumors Using C6 Glioma Rat Model. *Yonsei Med J.* 2023; 64(4): 233–42. doi: 10.3349/ymj.2022.0422.
62. Zhu J.X., Zhu W.T., Hu J.H., Yang W., Liu P., Liu Q.H., Bai Y.X., Xie R. Curcumin-Loaded Poly(L-lactide-co-glycolide) Microbubble-Mediated Sono-photodynamic Therapy in Liver Cancer Cells. *Ultrasound Med Biol.* 2020; 46(8): 2030–43. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.03.030.
63. Kulbacka J., Chodaczek G., Rossowska J., Szweczyk A., Saczko J., Bazylińska U. Investigating the photodynamic efficacy of chlorin e6 by millisecond pulses in metastatic melanoma cells. *Bioelectrochemistry.* 2021; 138: 107728. doi: 10.1016/j.bioelechem.2020.107728.
64. Fakayode O.J., Kruger C.A., Songca S.P., Abrahamse H., Oluwafemi O.S. Photodynamic Therapy Evaluation of Methoxypolyethyleneglycol-Thiol-SPIONs-Gold-Meso-Tetrakis(4-Hydroxyphenyl)Porphyrin Conjugate against Breast Cancer Cells. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2018; 92: 737–44. doi: 10.1016/j.msec.2018.07.026.

Поступила/Received 11.04.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 05.08.2024

Принята к публикации/Accepted 12.08.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Романко Юрий Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; профессор кафедры, Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7703-4911. Researcher ID (WOS): L-5965-2014. Author ID (Scopus): 7801463724. ORCID: 0000-0001-8797-5932.

Решетов Игорь Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор института, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; заведующий кафедрой, Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; научный руководитель факультета, ЧОУВО «Московский университет им. С.Ю. Витте» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3845-6604. Author ID (Scopus): 6701353127. ORCID: 0000-0002-0909-6278.

ВКЛАД АВТОРОВ

Романко Юрий Сергеевич: разработка концепции научной работы, сбор и обработка данных, написание статьи.

Решетов Игорь Владимирович: разработка концепции и анализ научной работы, критический пересмотр, внесение ценного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор Решетов И.В. (доктор медицинских наук, профессор, академик РАН) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

ABOUT THE AUTHORS

Yuri S. Romanko, MD, DSc, Professor of the Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Professor of the Department, Academy of Postgraduate Education, FSCC of FMBA of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): L-5965-2014. Author ID (Scopus): 7801463724. ORCID: 0000-0001-8797-5932.

Igor V. Reshetov, MD, Professor, Full Member of RAS, Director of the Institute, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Head of the Department, Academy of Postgraduate Education, FSCC of FMBA of Russia; Scientific Director of the faculty, S.Y. Witte Moscow University (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6701353127. ORCID: 0000-0002-0909-6278.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Yuri S. Romanko: study conception, data collection and analysis, writing of the manuscript.

Igor V. Reshetov: study conception, supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Prof. Reshetov I.V. is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.