

Для цитирования: Романко Ю.С., Решетов И.В. Фармацевтические и экспериментально-клинические аспекты комбинированной фотодинамической терапии злокачественных опухолей и предраков с применением химиотерапии. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(1): 142–149. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-142-149

For citation: Romanko Yu.S., Reshetov I.V. Pharmaceutical and experimental-clinical aspects of photodynamic therapy combined with chemotherapy for malignant and premalignant tumors. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(1): 142–149. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-142-149

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ И ПРЕДРАКОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ХИМИОТЕРАПИИ

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 – анализ эффективности экспериментальной и клинической комбинированной фотодинамической терапии злокачественных опухолей и предопухолевых заболеваний с использованием химиотерапии. **Материал и методы.** По данной проблеме был проведен поиск в базах данных WoS, Scopus, MedLine, РИНЦ, в основном за последние 7 лет. Мы нашли 288 публикаций о фармацевтических и экспериментально-клинических исследованиях комбинированной фотодинамической терапии в сочетании с химиотерапией для сравнения терапевтических эффектов комбинированной терапии и монотерапии, из которых 50 включили в обзор. **Результаты.** Фотодинамическая терапия представляет собой новую технологию лечения рака, которая в последние годы становится все более распространенной. В ряде случаев она является альтернативным методом лечения онкологических заболеваний, когда есть высокий риск развития побочных эффектов и осложнений при использовании традиционных методов лечения, таких как хирургическое вмешательство, лучевая терапия и химиотерапия. В обзоре рассматриваются современные фармацевтические и экспериментально-клинические аспекты комбинированной фотодинамической терапии с использованием химиотерапии. Несмотря на то, что сочетание фотодинамической терапии и химиотерапии дает лучший результат при лечении злокачественных новообразований, у этой стратегии лечения есть ограничения. Одна из главных проблем заключается в том, что исследований по комбинированной фотодинамической терапии с использованием химиотерапии проведено недостаточно, для понимания механизмов повышения эффективности комбинированной фотодинамической терапии требуется их продолжение. Еще одной проблемой является то, что вопрос недостаточно глубокого применения фотодинамической терапии остается нерешенным, что сужает возможности и комбинированной фотодинамической терапии. Необходимы дополнительные исследования для определения наиболее эффективных фотосенсибилизаторов и технологий использования неионизирующего излучения. В обзоре мы показали и новые стратегии, использующие нанофармацевтику, для усиления эффекта комбинированной фотодинамической терапии с химиотерапией, показывающие обнадеживающие экспериментальные и клинические результаты. **Заключение.** Повышенный терапевтический эффект и уменьшение побочных эффектов при комбинированной фотодинамической терапии с использованием химиотерапии заслуживают дальнейшего изучения.

Ключевые слова: опухолевые и предопухолевые заболевания, комбинированное лечение, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, химиотерапия, нанофармацевтика.

PHARMACEUTICAL AND EXPERIMENTAL-CLINICAL ASPECTS OF PHOTODYNAMIC THERAPY COMBINED WITH CHEMOTHERAPY FOR MALIGNANT AND PREMALIGNANT TUMORS

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 analyze the effectiveness of experimental and clinical photodynamic therapy combined with chemotherapy in the treatment of malignant and premalignant lesions. **Material and Methods.** The WoS, Scopus, MedLine, and RSCI databases have been searched and analyzed on this issue, mainly over the past 7 years. We found 288 sources on pharmaceutical and experimental-clinical studies of combined photodynamic therapy in combination with chemotherapy to compare the therapeutic effects of combination therapy and monotherapy, of which 50 were included in the review. **Results.** Photodynamic therapy is a new cancer treatment technology that has become increasingly common in recent years. In some cases, 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. The review summarized current pharmaceutical and experimental-clinical aspects of performing photodynamic therapy combined with chemotherapy. Despite the fact that the combination of photodynamic therapy and chemotherapy gives the best results in the treatment of malignant neoplasms, this treatment strategy has limitations. One of the major challenges is that very little research has been conducted in this field. Additional research is also needed to understand the mechanisms of increasing the effectiveness of combined photodynamic therapy. The challenge of reaching and effectively treating deeper tissues remains a significant obstacle to wider application of photodynamic therapy. Therefore, further research is needed to determine the most effective photosensitizers and technologies for using non-ionizing radiation. In the review, we have also shown new strategies of using nanopharmaceuticals, which demonstrated encouraging results. **Conclusion.** The improved therapeutic efficacy with reduced side effects of combination of photodynamic therapy and chemotherapy deserve further comprehensive study.

Key words: tumor and precancerous diseases, combined treatment, photodynamic therapy, photosensitizer, chemotherapy, nanopharmaceuticals.

Введение

В последние годы наблюдается рост интереса к методам фотодинамической терапии (ФДТ) и флуоресцентной диагностики (ФД). Специалисты различных медицинских областей проявляют большой интерес к ФДТ и ФД, больницы оснащаются необходимым оборудованием, на фармацевтическом рынке появляются новые фотосенсибилизаторы (ФС), растет доверие пациентов к этим методам [1]. Эта фототераностическая технология включает использование света определенной длины волны, ФС и атомарного кислорода, в результате взаимодействия которых создаются активные формы кислорода (АФК) [2]. Существует много данных, доказывающих эффективность ФДТ, особенно по результатам экспериментальных исследований [3–13].

Способность ФС при проведении ФДТ вызывать повреждения в определенных частях клеток оказалась весьма ценной для изучения процессов клеточной гибели и определения наиболее опти-

мальных мишеней для улучшения противоопухолевой терапии. Апоптоз, некроптоз, аутофагия и пароптоз могут возникать в результате повреждения митохондрий, лизосом или эндоплазматического ретикулула. Важным фактором для общей эффективности терапии является баланс между этими процессами [14].

Технология ФДТ успешно используется для лечения различных предопухолевых заболеваний и злокачественных опухолей, включая актинический кератоз, лейкоплакию полости рта, базальноклеточный рак кожи, грибовидный микоз, болезнь Боуэна, рак шейки матки, рак легких, холангиоцеллюлярный рак, менингиому, глиобластому и другие [15–30]. Комбинированное применение ФДТ с другими методами лечения, включая химиотерапию (ХТ), лучевую терапию (ЛТ), иммунотерапию (ИТ), может стать еще более эффективной стратегией лечения злокачественных новообразований, которые ранее не поддавались успешному лечению [31].

В обзоре проведен анализ эффективности комбинированной ФДТ с использованием ХТ (ФДТ + ХТ) для лечения опухолевых и предопухолевых заболеваний. Известно, что традиционные химиопрепараты вызывают побочные эффекты. Разработка методов повышения эффективности ХТ рака также является актуальной проблемой [32]. ФДТ + ХТ показала себя значимой стратегией улучшения противоопухолевого эффекта, что связано с цитотоксическими АФК, которые вырабатываются ФС, например, порфирином, хлорином е6 (Ce6), индоцианиновым зеленым (ICG) и бенгальским розовым при световом облучении [33, 34].

Экспериментальные исследования ФДТ + ХТ на животных

Наше предыдущее исследование продемонстрировало, что ФДТ + ХТ является эффективной стратегией лечения. Мы изучили воздействие ФДТ + ХТ на саркому М-1 у беспородных крыс, используя различные дозы ФС фотолонна и цисплатина, а также различные схемы лечения. Самым эффективным оказалась ФДТ + ХТ, при которой цисплатин вводился дважды – через 2 ч после введения фотолонна и через 1 и 4 сут после него (с общей дозой 2,5 мг/кг). У 88,9 % животных наблюдалась полная регрессия опухоли, торможение роста опухоли составляло 99,9 %. ФДТ + ХТ с цисплатином более эффективна, чем каждая монотерапия по отдельности, поскольку приводит к синергическому эффекту и снижает токсичность цисплатина за счет уменьшения его дозы без ущерба для эффективности лечения [35].

Несмотря на то, что гипоксическая среда опухолевой ткани отрицательно влияет на эффективность ФДТ, она благоприятна для нескольких пролекарств, активируемых гипоксией. Например, тирапазамин (TPZ) проявляет высокоселективную цитотоксичность в отношении гипоксичных раковых клеток. K. Zhang et al. в исследовании на голых мышках показали, что ФДТ+ХТ, активируемая гипоксией, опосредованной TPZ, может быть перспективной для улучшения противоопухолевой терапии [36].

Фармацевтические аспекты ФДТ + ХТ

Существуют различные стратегии, основанные на нанотехнологиях, повышающие эффективность ХТ. W. Park et al. разработали высокоспецифичную к опухолям систему доставки лекарственных средств, активируемых светом (H-LTDC), состоящую из хондроитинсульфата и ФС феофорбида-а, соединенных ковалентными связями. Показано, что при лазерном облучении (670 нм) H-LTDC, обогащенный доксорубицином (DOX), может генерировать АФК, вызывающие деградацию полимерных мицелл, модифицированных коллагеназой и изменяемых по размеру, что приводит к высвобождению DOX для ХТ, а генерируемые АФК также уничтожают раковые клетки [37].

Сегодня используют наноматериалы для разработки различных медицинских нанопрепаратов, содержащих TPZ. Y. Wang et al. создали модифицированные пептидом iRGD наночастицы для одновременной доставки в опухоль ICG и TPZ. Результаты экспериментов *in vitro* и *in vivo* показали, что наночастицы могут значительно улучшить проникновение как в опухолевые 3D-сфероиды, так и в ортотопические опухоли молочной железы. При ближнем инфракрасном облучении ФДТ, опосредованная ICG, вызывала снижение потребления кислорода и усугубляла гипоксическую среду раковых клеток, что дополнительно активировало противоопухолевую активность совместно доставляемого TPZ и приводило к синергическому эффекту уничтожения клеток [38].

C. Qian et al. разработали полимерную нановезикулу (TPZ/AI-NV), которая была собрана из модифицированного Ce6 диблок-сополимера PEG-Poly(Ser-Ce6) и 2-нитроимидазола (NI) с модифицированным тиоэфиром диблок-сополимером PEG-Poly(SerS-NI). Для лучшего высвобождения TPZ в раковых клетках в основу была введена чувствительная к гипоксии структура NI. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что эта нановезикула эффективно индуцировала апоптотическую гибель клеток и значительно подавляла рост опухоли [39].

Однако отсутствие простого метода оптимизации соотношения терапевтических средств в нанопрепарате может ослаблять потенциал ФДТ + ХТ. Для достижения оптимальной эффективности ФДТ + ХТ Y. Ding et al. разработали нанопрепарат на основе кукурбит[7]урилы и конъюгированной гиалуроновой кислоты, в котором Ce6 и оксалиплатин введены нековалентно в оптимизированном соотношении посредством простого комплексообразования «хозяин-гость». В нанопрепарат также был добавлен ингибитор митохондриального дыхания атоваквон, который ограничивает потребление кислорода солидной опухолью, экономя кислород для ФДТ. Кроме того, гиалуроновая кислота на поверхности нанопрепарата позволяет осуществлять адресную доставку к раковым клеткам с избыточной экспрессией рецепторов CD44. Эта супрамолекулярная наноплатформа с оптимальным соотношением ФС и химиотерапевтического агента представляет собой новый инструмент для ФДТ + ХТ солидных опухолей и предлагает стратегию комплексообразования на основе кукурбит[7]урилы, позволяющую оптимизировать соотношения терапевтических агентов для мультимодальных нанопрепаратов [40].

В процессе лечения злокачественных опухолей ФДТ нередко малоэффективна из-за гипоксической среды, в которой находятся опухолевые клетки, а длительная ХТ снижает чувствительность опухолевых клеток к химиотерапевтическим препаратам из-за наличия на клеточных мембранах

белков, устойчивых к лекарственным препаратам. Y. Yang et al. представили наноплатформу на основе мезопористого диоксида кремния, покрытого полидопамином (MSN@PDA), с MnO_2 , ICG и DOX (обозначенным как DMPIM) для обеспечения последовательного высвобождения различных лекарственных средств с целью улучшения лечения злокачественных опухолей. MSN сначала синтезировали темплатным методом, затем DOX загружали в мезопористые каналы MSN и фиксировали покрытием PDA. Затем ICG модифицировали путем π - π укладки на PDA, и, наконец, слой MnO_2 накапливался на поверхности DOX@MSN@PDA-ICG@ MnO_2 , обеспечивая ортогональную загрузку и последовательное высвобождение различных лекарственных средств. DMPIM сначала генерирует O_2 в результате реакции между MnO_2 и H_2O_2 после попадания в опухолевые клетки, облегчая гипоксическую среду в опухолях и усиливая эффект ФДТ от последовательно высвобождаемого ICG. После этого ICG вступал в реакцию с O_2 в опухолевой ткани с образованием АФК, способствуя высвобождению лекарств из лизосом и инактивации р-гликопротеина (p-gp) на мембранах опухолевых клеток. DOX, загруженный в каналы MSN, задерживался примерно на 8 часов после высвобождения ICG, усиливая эффект ХТ. Система доставки лекарств обеспечивала эффективное последовательное высвобождение и мультимодальную ФДТ+ХТ, что позволяло получить идеальный терапевтический эффект. Тем самым был предложен путь к последовательному высвобождению лекарственных средств для повышения эффективности терапии злокачественных опухолей [41].

В исследовании Y. Huang et al. ФДТ + ХТ также продемонстрировала значительный потенциал в лечении рака. Известно, что триптолид (TPL), противоопухолевое средство природного происхождения, в сочетании с Себ обеспечивает повышенный противоопухолевый эффект. Однако наночастицы для совместной доставки TPL и Себ еще больше повышают эффективность ФДТ+ХТ. Авторы синтезировали сополимер mPEG-TK-PBAE с двойной чувствительностью к рН/АФК, который содержит рН-чувствительную часть РВАЕ и чувствительную к АФК тиокеталевую (ТК) связь. Благодаря процессу самосборки TPL и Себ были успешно загружены в наночастицы mPEG-TK-PBAE, в дальнейшем именуемые TPL/Себ NP_s. Было оценено высвобождение лекарственного средства, зависящее от рН и АФК и изменения размера частиц. Были изучены подавление клеточной пролиферации *in vitro* и индукция апоптоза в клеточной культуре линии рака печени человека HepG2, а также противоопухолевая эффективность TPL/Себ NP_s *in vitro* у мышей без ксенотрансплантата H22. Сополимер mPEG-TK-PBAE был синтезирован с помощью

реакции присоединения Майкла и успешно совместил TPL и Себ путем самосборки. При воздействии кислых значений рН и высоких уровней АФК полезные вещества быстро высвобождались из TPL/Себ NP_s. Примечательно, что обилие АФК, образующихся при высвобождении Себ под воздействием лазерного излучения, еще больше ускоряет деградацию наносистемы, тем самым усиливая высвобождение лекарственного средства, реагирующего на микроокружение опухоли, и повышая противоопухолевую эффективность. TPL/Себ NP_s значительно усиливали окислительный стресс, вызванный ФДТ, и усиливали апоптоз, вызванный TPL, в клетках HepG2, что приводило к синергическим противоопухолевым эффектам *in vitro*. Более того, семикратное введение наночастиц TPL/Себ (содержащих 0,3 мг/кг TPL и 4 мг/кг Себ) в сочетании с лазерным облучением с длиной волны 650 нм эффективно подавляло рост опухоли H22у мышей, демонстрируя при этом более низкую системную токсичность. Таким образом, была разработана наносистема, чувствительная к микроокружению опухоли, для совместной доставки TPL и Себ, демонстрирующая усиленные синергические эффекты ФДТ + ХТ для лечения гепатоцеллюлярной карциномы [42].

Особый интерес представляет работа F. Ning et al., в которой показано, что подавление аутофагии повышает чувствительность опухолевых клеток к ЛТ и ХТ и улучшает терапевтический эффект при лечении опухолей. Сочетание ингибирования аутофагии с ФДТ + ХТ может представлять собой новую стратегию лечения рака. Однако широко изучаемые в настоящее время ингибиторы аутофагии неизбежно вызывают различные токсические побочные эффекты из-за присущей им фармакологической активности. Чтобы преодолеть это ограничение, в данном исследовании авторы разработали идеальную многофункциональную наноплатформу UCNP-Себ-EPI@mPPA + NIR (MUCEN). В качестве контроля были созданы группы UCNP-EPI@mPPA (MUE), UCNP-EPI@mPPA + NIR (MUEN), Себ-EPI@mPPA (MCE), Себ-EPI@mPPA + NIR (MCEN) и UCNP-Себ-EPI@mPPA (MUCE). Средний размер частиц MUCEN составил 197 нм, что позволяет одновременно добиться двойной инкапсуляции Себ и эпирубицина. Тесты *in vitro* показали, что MUCE эффективно эндцитозуруется клетками 4T1 при облучении светом ближнего инфракрасного диапазона. Тесты *in vivo* продемонстрировали, что MUCE значительно подавляет рост опухоли. Результаты иммуногистохимии показали, что MUCE эффективно увеличивает экспрессию ингибиторов аутофагии p62 и LC3 в опухолевых тканях. Синергический эффект ингибирования аутофагии и ФДТ с использованием MUCE продемонстрировал превосходное подавление опухоли [43].

ФДТ + ХТ лабораторных животных с использованием нанотехнологий

ФДТ + ХТ на основе наноплатформ является многообещающей стратегией лечения рака. Целастрол (Cela) обладает высокоэффективной антигепатомной активностью при низкой растворимости в воде, плохой биодоступности, неопухолевом воздействии и токсических побочных эффектах. ФДТ + ХТ с использованием Cela и полимерных мицелл (PMs), воздействующих на гепатому и реагирующих на АФК, может решить проблему применения Cela и еще больше повысить противоопухолевую эффективность. X. Xu et al. получены и охарактеризованы модифицированные глициретиновой кислотой карбоксиметилхитозан-тиокеталь-рейн (GCTR) PMs, содержащие Cela и Ce6 – Cela/Ce6/GCTR PMs. Проведена оценка безопасности, высвобождения АФК-чувствительного лекарственного средства и внутриклеточной продукции АФК. *In vitro* исследованы антигепатомный эффект и поглощение клетками HepG2 и BEL-7402, а также фармакокинетика, распределение в тканях и противоопухолевая эффективность Cela/Ce6/GCTR PMs у мышей с опухолью H22 *in vivo*. Получены полимеры Cela/Ce6/GCTR PMs с нанометровым размером частиц, хорошей способностью загружать лекарственные средства и эффективностью инкапсуляции. Нацеленные на гепатому и чувствительные к АФК GCTR PMs, содержащие Cela и Ce6 при ФДТ+ХТ, продемонстрировали улучшенный терапевтический эффект при первичной карциноме печени с меньшей токсичностью, преодолев ограничения монотерапии [44].

В исследовании Z. Su et al. в качестве биомаркера рассматривался аденозинтрифосфат (АТФ), активность которого в опухолевых клетках сильно повышается, и были разработаны оригинальные АТФ-активируемые наночастицы (CDNPs), которые непосредственно самоорганизуются из ФС ближнего инфракрасного диапазона (Cy-I) и амфифильного Cd(II) – комплекса (DPA-Cd). После избирательного проникновения в опухолевые клетки положительно заряженные CDNPs покидают лизосомы и распадаются в цитоплазме под действием высокой концентрации АТФ. Высвобожденный Cy-I способен вырабатывать синглетный кислород (1O_2) для ФДТ с облучением 808 нм, а DPA-Cd может одновременно использоваться для ХТ. ФДТ + ХТ приводит к уничтожению опухоли 4T1 у мышей BALB после внутривенной инъекции CDNPs. Эта наночастица без носителя предлагает новую платформу для ФДТ + ХТ [45].

Нанотехнологии являются эффективным инструментом для улучшения фототерапии рака, но впереди еще долгий путь, и необходимо решить еще больше ключевых проблем, прежде чем можно будет добиться широкого клинического применения. Для успешного клинического внедрения, основанного на наномедицине, фотохимиотерапии

рака требуется более тесное междисциплинарное и многопрофильное сотрудничество [46].

Клинические исследования ФДТ + ХТ

В исследовании S.R. Wiegell et al. проведено сравнение двух методов лечения актинического кератоза (АК): ФДТ с использованием дневного света (dPDT) в монорежиме и dPDT в сочетании с местным применением 4 % крема 5-фторурацила (5-FU). В исследовании участвовало 60 пациентов с АК различной степени тяжести: АК I степени диагностирован в 1 278 очагах, II степени – в 246 очагах, III степени – в 23 очагах. Частота полной регрессии очагов поражения в сроки наблюдения 12 нед после ФДТ + ХТ (5-FU + dPDT) составила 87 %, а после монотерапии dPDT – 74 % ($p < 0,0001$). У пациентов с АК II степени показатель полного регресса опухолей увеличился с 55 % при монотерапии dPDT до 79 % после 5-FU + dPDT ($p < 0,0056$). При этом 75 % пациентов были абсолютно удовлетворены результатами лечения. Хотя местные кожные реакции были более выражены после 5-FU + dPDT, ни один из пациентов не прекратил лечение. Исследование показало, что 5-FU + dPDT эффективнее, чем монотерапия dPDT [47].

L.R. Carobeli et al. представили систематический обзор, целью которого стало изучение достижений в области ФДТ + ХТ на различных исследовательских моделях и при клинических испытаниях по лечению рака шейки матки. Авторы использовали базы данных PubMed, WoS, Embase, Scopus, LILACS и Cochrane и отобрали 23 оригинальные статьи, опубликованные с 2013 по 2023 г., посвященные клеткам HeLa, полученным из эндоцервикальной аденокарциномы, и комбинациям нескольких химиотерапевтических препаратов. ФДТ + ХТ для лечения рака шейки матки показала многообещающие результаты в доклинических моделях *in vitro* и *in vivo*. Авторы отметили, что в последние годы все большее внимание уделяется комбинациям, включающим доксорубин или цисплатин в качестве цитостатиков и производные порфирина или фталоцианина – в качестве ФС. Кроме того, авторы подчеркнули, что результаты были напрямую связаны с порядком применения препаратов (ХТ или ФДТ) и типом системы доставки лекарств, используемой для индивидуального или одновременного введения обоих препаратов в рамках ФДТ + ХТ [48].

Хотя ХТ является стандартной терапией I линии при неоперабельной внепеченочной холангиокарциноме (нВХК), результаты ее лечения являются неудовлетворительными. В последние годы внимание специалистов привлечено методом местной абляционной терапии при нВХК, при котором лечение в очаге поражения проводится чрескожным или эндоскопическим доступом. ФДТ может обеспечить локальный контроль, также можно ожидать синергического эффекта ФДТ + ХТ [49]. Y. Yu et al.

был проведен систематический обзор для оценки безопасности и эффективности ФДТ + ХТ у пациентов с нВХК. Поиск проводился в базах данных PubMed, Cochrane Library, Embase и WoS за все время до июля 2022 г., включены исследования, в которых сравнивались ФДТ + ХТ и самостоятельные ФДТ и ХТ при нВХК. Метаанализ показал, что ФДТ + ХТ оказывали лучшее действие, чем ХТ или ФДТ: ФДТ + ХТ по сравнению с самостоятельной ХТ – ОР: 0,69, $p=0,02$; ФДТ в сочетании с ХТ по сравнению с самостоятельной ФДТ – ОР: 0,36, $p<0,01$. Частота холангита, абсцессов и реакций фоточувствительности при ФДТ + ХТ была сопоставима с ХТ и с ФДТ в монорежимах ($p>0,05$). Был сделан вывод, что ФДТ + ХТ улучшает выживаемость пациентов с нВХК без увеличения числа побочных эффектов. Потенциально ФДТ + ХТ может стать стандартной терапией при лечении ВХК [50].

Заключение

В обзоре обобщены результаты ФДТ + ХТ за последние годы. Такая комбинированная терапия позволяет добиться лучшего эффекта. С помощью ФДТ + ХТ можно снизить дозу цитостатиков, пре-

одолеть множественную лекарственную устойчивость опухолевых клеток, увеличить выживаемость и улучшить качество жизни. Несмотря на лучший противоопухолевый эффект, наблюдаемый при ФДТ + ХТ, у этой стратегии лечения имеются некоторые ограничения. Первая и самая серьезная проблема в том, что экспериментальные и клинические исследования по ФДТ + ХТ немногочисленны. Необходимо дополнительные исследования на животных и клинические испытания для большого объема достоверной информации. Во-вторых, требуются дополнительные исследования для изучения механизмов повышения эффективности ФДТ + ХТ. В-третьих, проблема недостаточно глубокого применения ФДТ не решена, что существенно ограничивает область применения ФДТ + ХТ. Необходимо провести дополнительные исследования для определения наиболее эффективных ФС и технологий использования источников неионизирующего излучения. В обзоре показаны новые стратегии, использующие нанофармацевтику для усиления эффекта ФДТ + ХТ, показывающие обнадеживающие экспериментальные и клинические результаты и демонстрирующие ее высокую эффективность, что заслуживает дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Филоненко Е.В. Клиническое внедрение и научное развитие фотодинамической терапии в России в 2010–2020 гг. *Biomedical Photonics*. 2021; 10(4): 4–22. [Filonenko E.V. Clinical implementation and scientific development of photodynamic therapy in Russia in 2010–2020. *Biomedical Photonics*. 2021; 10(4): 4–22. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2021-9-4-4-22. EDN: UHTUBB.
2. Mironov A.F., Grin M.A., Pantushenko I.V., Ostroverkhov P.V., Ivanenkov Y.A., Filkov G.I., Plotnikova E.A., Karmakova T.A., Starovoitova A.V., Burmistrova N.V., Yuzhakov V.V., Romanko Y.S., Abakumov A.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.
3. Hamblin M.R. Photodynamic Therapy for Cancer: What's Past is Prologue. *Photochem Photobiol*. 2020; 96(3): 506–16. doi: 10.1111/php.13190.
4. 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): 584–89. doi: 10.1007/s10517-005-0133-5.
5. Romanko Yu.S., Tsyb A.F., Kaplan M.A., Popuchiev V.V. Relationship between antitumor efficiency of photodynamic therapy with photodithazine and photoenergy density. *Bull Exp Biol Med*. 2005; 139(4): 460–64. doi: 10.1007/s10517-005-0322-2.
6. Zhou J., Ji M., Yang Y., Su W., Chen L., Liu Y., Fei Y., Ma J., Mi L. Two-photon photodynamic therapy with curcumin nanocomposite. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2025; 245. doi: 10.1016/j.colsurfb.2024.114306.
7. Жильева 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. EDN: NUAOBE.
8. Kogan E.A., Meerovich G.A., Karshieva S.S., Makarova E.A., Romanishkin I.D., Akhlyustina E.V., Meerovich I.G., Zharkov N.V., Koudan E.V., Demura T.A., Loschenov V.B. Photodynamic therapy of lung cancer with photosensitizers based on polycationic derivatives of synthetic bacteriochlorin (experimental study). *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2023; 42. doi: 10.1016/j.pdpdt.2023.103647.
9. Lee J.I., Ahn T.G., Choi J.H. Effects of Iron on Efficacy of Photodynamic Therapy Using Photolon in a Mouse Model of CT26 Colon Cancer. *J Nippon Med Sch*. 2023; 90(1): 41–49. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2023_90-108.
10. 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. EDN: UKPXZK.
11. Li Y., Wang X., Zhao Y., Wang X., Xue K., Yang L., Deng J., Sun S., Qi Z. Designing NIR AIEgens for lysosomes targeting and efficient photodynamic therapy of tumors. *Bioorg Chem*. 2024; 150. doi: 10.1016/j.bioorg.2024.107551.
12. Shirmanova M.V., Lukina M.M., Sirotkina M.A., Shimolina L.E., Dudenkova V.V., Ignatova N.I., Tobita S., Shchesslavskiy 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.
13. Shimolina L.E., Khlynova A.E., Gulina A.A., Elagin V.V., Gubina M.V., Bureev P.A., Sherin P.S., Kuimova M.K., Shirmanova M.V. Photodynamic therapy with Photodithazine increases microviscosity of cancer cells membrane in cellulo and *in vivo*. *J Photochem Photobiol B*. 2024; 259. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2024.113007.
14. Решетов И.В., Корнев 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. EDN: ACMUZT.
15. Filonenko E.V. The history of development of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy and their capabilities in oncology. *Russ J Gen Chem*. 2015; 85(1): 211–16. doi: 10.1134/s1070363215010399.
16. Lyle R.E., Tran L.H., Eisen D.B. Innovations in Actinic Keratosis. *Dermatol Clin*. 2025; 43(1): 77–94. doi: 10.1016/j.det.2024.08.006.
17. Jing Y., Shu R., Wu T., Liu D., Luo X., Sun J., Chen F. Clinical efficacy of photodynamic therapy of oral potentially malignant disorder. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2024; 46. doi: 10.1016/j.pdpdt.2024.104026.
18. Wang Y., Tang H., Wang K., Zhao Y., Xu J., Fan Y. Clinical evaluation of photodynamic therapy for oral leukoplakia: a retrospective study of 50 patients. *BMC Oral Health*. 2024; 24(1): 9. doi: 10.1186/s12903-023-03791-5.
19. Романко Ю.С., Каплан М.А., Иванов С.А., Галкин В.Н., Молокова 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)]. EDN: WCNOUD.

20. Решетов И.В., Корнев С.В., Романко Ю.С. Современные аспекты фотодинамической терапии при базальноклеточном раке кожи. Biomedical Photonics. 2022; 11(3): 35–39. [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. EDN: AGQLSM.

21. Salvio A.G., Stringasci M.D., Requena M.B., Fregolenti B.A., Medeiro M.M.D.C., Santos R.G., Bagnato V.S. Long-term follow-up results of a pilot study for nodular basal cell carcinoma with PDT using partial home treatment protocol. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2024; 45. doi: 10.1016/j.pdpdt.2023.103930.

22. Lavin L., Erlendsson A.M., Aleissa S., Aleisa A., Menzer C., Dusza S., Cordova M., Alshaikh H., Shah R., Pan A., Ketosugbo K., Hosein S., Lee E., Nehal K., Togsverd-Bo K., Haedersdal M., Rossi A. Jet-injection assisted photodynamic therapy for superficial and nodular basal cell carcinoma: A pilot study. Lasers Surg Med. 2024; 56(5): 446–53. doi: 10.1002/lsm.23793.

23. Филоненко Е.В., Иванова-Радкевич В.И. Фотодинамическая терапия в лечении больных грибковым 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. EDN: BIUKCJ.

24. Филоненко Е.В., Иванова-Радкевич В.И. Фотодинамическая терапия пациентов с болезнью Боуэна. Biomedical Photonics. 2023; 12(4): 22–29. [Filonenko E.V., Ivanova-Radkevich V.I. Photodynamic therapy of Bowen's disease. Biomed Photon. 2023; 12(4): 22–29. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2023-12-4-22-29. EDN: OWRMXR.

25. Гилядова 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. EDN: XQGQTS.

26. Wang L., Liu X., Zhang J., Song M., Liu H., Xu Y., Meng L., Zhang Y., Jia L. Comparison of 5-ALA-PDT and LEEP of cervical squamous intraepithelial neoplasia (CIN2) with high-risk human papillomavirus infection in childbearing age women: A non-randomized controlled pilot study. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2024; 46. doi: 10.1016/j.pdpdt.2024.104044.

27. Qi W., Lv Q., Chen L., Huang S., Zhan H., Huang Z. Comparative study of photodynamic therapy (PDT) of cervical low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL). Photodiagnosis Photodyn Ther. 2024; 48. doi: 10.1016/j.pdpdt.2024.104247.

28. 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)]. EDN: KJAMCL.

29. 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.

30. Олюшин В.Е., Куканов К.К., Нечаева А.С., Скляр С.С., Вершинин А.Э., Диконенко М.В., Голикова А.С., Мансуров А.С., Сафаров Б.И., Рында А.Ю., Папаян Г.В. Фотодинамическая терапия в нейроонкологии. Biomedical Photonics. 2023; 12(3): 25–35. [Olyushin V.E., Kukanov K.K., Nechaeva A.S., Sklyar S.S., Vershinin A.E., Dikonenko M.V., Golikova A.S., Mansurov A.S., Safarov B.I., Rynda A.Y., Papayan G.V. Photodynamic therapy in neurooncology. Biomedical Photonics. 2023; 12(3): 25–35. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2023-12-3-25-35. EDN: LENXOF.

31. 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): 141–51. [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): 141–51. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-4-141-151. EDN: VRBPTG.

32. Кастыро И.В., Решетов И.В., Корнев С.В., Фатьянова А.С., Бабаева Ю.Б., 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. EDN: WSQMIP.

33. Zhou Y., Ren X., Hou Z., Wang N., Jiang Y., Luan Y. Engineering a photosensitizer nanoplatfor for amplified photodynamic immunotherapy via tumor microenvironment modulation. Nanoscale Horiz. 2021; 6(2): 120–31. doi: 10.1039/d0nh00480d.

34. Shang Q., Zhou S., Jiang Y., Wang D., Wang J., Song A., Luan Y. Rational Design of a Robust Antibody-like Small-Molecule Inhibitor Nanoplatfor for Enhanced Photoimmunotherapy. ACS Appl Mater Interfaces. 2020; 12(36): 40085–93. doi: 10.1021/acsaami.0c11156.

35. Каплан М.А., Галкин В.Н., Романко Ю.С., Дрожджина В.В., Архипова Л.М. Комбинированная фотодинамическая терапия саркомы М-1 в сочетании с химиотерапией. Радиация и риск. 2016; 25(4): 90–99. [Kaplan M.A., Galkin V.N., Romanko Yu.S., Drozhzhina V.V., Arkhipova L.M. Combination photodynamic therapy sarcomas M-1 in combination with chemotherapy. Radiation and Risk. 2016; 25(4): 90–99. (in Russian)]. doi: 10.21870/0131-3878-2016-25-4-90-99. EDN: XEGTTN.

36. Zhang K., Zhang Y., Meng X., Lu H., Chang H., Dong H., Zhang X. Light-triggered theranostic liposomes for tumor diagnosis and combined photodynamic and hypoxia-activated prodrug therapy. Biomaterials. 2018; 185: 301–9. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.09.033.

37. Park W., Bae B.C., Na K. A highly tumor-specific light-triggerable drug carrier responds to hypoxic tumor conditions for effective tumor treatment. Biomaterials. 2016; 77: 227–34. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.11.014.

38. Wang Y., Xie Y., Li J., Peng Z.H., Sheinin Y., Zhou J., Oupický D. Tumor-Penetrating Nanoparticles for Enhanced Anticancer Activity of Combined Photodynamic and Hypoxia-Activated Therapy. ACS Nano. 2017; 11(2): 2227–38. doi: 10.1021/acsnano.6b08731. Erratum in: ACS Nano. 2019; 13(4): 4855. doi: 10.1021/acsnano.9b01888.

39. Qian C., Feng P., Yu J., Chen Y., Hu Q., Sun W., Xiao X., Hu X., Bellotti A., Shen Q.D., Gu Z. Anaerobe-Inspired Anticancer Nanovesicles. Angew Chem Int Ed Engl. 2017; 56(10): 2588–93. doi: 10.1002/anie.201611783.

40. Ding Y.F., Xu X., Li J., Wang Z., Luo J., Mok G.S.P., Li S., Wang R. Hyaluronic acid-based supramolecular nanomedicine with optimized ratio of oxaliplatin/chlorin e6 for combined chemotherapy and O₂-economized photodynamic therapy. Acta Biomater. 2023; 164: 397–406. doi: 10.1016/j.actbio.2023.03.039.

41. Yang Y., Zhang X., Bai Z., Cui Z., Liang W., Zhang J., Li K., Shi M., Liu Z., Wang J., Li J. Progressive enhanced photodynamic therapy and enhanced chemotherapy fighting against malignant tumors with sequential drug release. Biomed Mater. 2024; 19(4). doi: 10.1088/1748-605X/ad46bb.

42. Huang Y., Wu S., Li J., He C., Cheng Y., Li N., Wang Y., Wu Y., Zhang J. Self-Amplified pH/ROS Dual-Responsive Co-Delivery Nano-System with Chemo-Photodynamic Combination Therapy in Hepatic Carcinoma Treatment. Int J Nanomedicine. 2024; 19: 3737–51. doi: 10.2147/IJN.S453199.

43. Ning F., Wei D., Yu H., Song T., Li Z., Ma H., Sun Y. Construction of a Multifunctional Upconversion Nanoplatfor Based on Autophagy Inhibition and Photodynamic Therapy Combined with Chemotherapy for Antitumor Therapy. Mol Pharm. 2024; 21(9): 4297–311. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.4c00203.

44. Xu X., Lu W., Zhang H., Wang X., Huang C., Huang Q., Xu W., Xu W. Hepatoma-Targeting and ROS-Responsive Polymeric Micelle-Based Chemotherapy Combined with Photodynamic Therapy for Hepatoma Treatment. Int J Nanomedicine. 2024; 19: 9613–35. doi: 10.2147/IJN.S475531.

45. Su Z., Xi D., Chen Y., Wang R., Zeng X., Xiong T., Xia X., Rong X., Liu T., Liu W., Du J., Fan J., Peng X., Sun W. Carrier-Free ATP-Activated Nanoparticles for Combined Photodynamic Therapy and Chemotherapy under Near-Infrared Light. Small. 2023; 19(11). doi: 10.1002/smll.202205825.

46. Wei G., Wang Y., Yang G., Wang Y., Ju R. Recent progress in nanomedicine for enhanced cancer chemotherapy. Theranostics. 2021; 11(13): 6370–92. doi: 10.7150/thno.57828.

47. Wiegell S.R., Fredman G., Andersen F., Bjerring P., Paasch U., Haedersdal M. Pre-treatment with topical 5-fluorouracil increases the efficacy of daylight photodynamic therapy for actinic keratoses - A randomized controlled trial. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2024; 46. doi: 10.1016/j.pdpdt.2024.104069.

48. Carobeli L.R., Santos A.B.C., Martins L.B.M., Damke E., Conso-laro M.E.L. Recent advances in photodynamic therapy combined with che-

motherapy for cervical cancer: a systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2024; 24(5): 263–82. doi: 10.1080/14737140.2024.2337259.

49. Inoue T., Yoneda M. Recent Updates on Local Ablative Therapy Combined with Chemotherapy for Extrahepatic Cholangiocarcinoma: Photodynamic Therapy and Radiofrequency Ablation. *Curr Oncol.* 2023; 30(2): 2159–68. doi: 10.3390/curroncol30020166.

50. Yu Y., Wang N., Wang Y., Shi Q., Yu R., Gu B., Maswikiti E.P., Chen H. Photodynamic therapy combined with systemic chemotherapy for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2023; 41. doi: 10.1016/j.pdpdt.2023.103318.

Поступила/Received 15.10.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 18.12.2024

Принята к публикации/Accepted 04.02.2025

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, DSc, 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.