

Для цитирования: Романко Ю.С., Решетов И.В. Современные тенденции в области исследования фотодинамической терапии остеогенной саркомы (результаты фармацевтических и экспериментальных научных работ). Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(3): 162–171. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-162-171

For citation: Romanko Yu.S., Reshetov I.V. Current trends in the field of photodynamic therapy of osteogenic sarcoma (results of pharmaceutical and experimental studies). Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(3): 162–171. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-162-171

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ОБЛАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОСТЕОГЕННОЙ САРКОМЫ (РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ НАУЧНЫХ РАБОТ)

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 – обобщить современные тенденции в области стратегии развития фотодинамической терапии при лечении остеогенной саркомы. **Материал и методы.** По данной проблеме нами были проведены поиск и анализ информации в базах данных MedLine, Scopus, WoS и РИНЦ, в основном за последние 7 лет. Мы нашли 153 источника о фармацевтических и экспериментальных исследованиях, посвященных современным тенденциям в области стратегии развития фотодинамической терапии при лечении остеогенной саркомы, из которых 60 включили в обзор. **Результаты.** Традиционные методы лечения злокачественных опухолей костей, такие как хирургическое вмешательство, химиотерапия и лучевая терапия, имеют существенные недостатки, включая осложнения, серьезные побочные эффекты и низкую эффективность. Наночастицы представляют собой новую платформу для лечения и диагностики злокачественных опухолей костей. Недавние исследования показали, что наночастицы могут быть использованы для лечения и диагностики различных видов опухолей костей, включая остеогенную саркому. Это связано с их уникальной структурой, способностью эффективно доставлять лекарственные препараты и биодоступностью. Кроме того, поверхность наночастиц может быть изменена с помощью различных молекул или материалов, что позволяет им приобретать уникальные свойства. Например, наночастицы могут быть заполнены химиотерапевтическими препаратами или генами, что позволяет контролировать их высвобождение и точно направлять их на остеогенную саркому. Также наночастицы могут использоваться для проведения фотодинамической терапии. Кроме того, внедрение контрастных веществ или флуоресцентных зондов в наночастицы позволяет улучшить возможности визуализации и отслеживать процесс лечения в режиме реального времени. Это не только позволяет оценить эффективность фотодинамической терапии, но и корректировать план лечения для достижения наилучших результатов для каждого пациента. **Заключение.** Таким образом, многофункциональные наночастицы являются перспективным инструментом для индивидуального подхода к лечению остеогенной саркомы с помощью фотодинамической терапии и улучшения прогноза для пациентов.

Ключевые слова: остеогенная саркома, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, химиотерапия, нанотехнология, нанофармацевтика, наногенератор, апоптоз, ферроптоз, гипоксия опухоли.

CURRENT TRENDS IN THE FIELD OF PHOTODYNAMIC THERAPY OF OSTEOGENIC SARCOMA (RESULTS OF PHARMACEUTICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES)

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 summarize current trends in developing photodynamic therapy strategies for osteogenic sarcoma. **Material and Methods.** We searched and analyzed 153 publications available from MedLine, Scopus, WoS and RSCI databases over the past 7 years. Of these, 60 were included in the review. **Results.** Traditional methods of treating malignant bone tumors, such as surgery, chemotherapy and radiation therapy, have significant disadvantages, including complications, serious side effects and low efficacy. Instead, nanoparticles represent a new platform for the treatment and diagnosis of malignant bone tumors. Recent studies have shown that nanoparticles can be used to treat and diagnose various types of bone tumors, including osteogenic sarcoma. This is due to their unique structure, ability to efficiently deliver drugs, and bioavailability. In addition, the surface of nanoparticles can be modified with various molecules or materials, allowing them to acquire unique properties. For example, nanoparticles can be loaded with chemotherapeutic drugs or genes, allowing their release to be controlled and precisely targeted to osteosarcoma. Nanoparticles can also be used for photodynamic therapy. In addition, the incorporation of contrast agents or fluorescent probes into nanoparticles can improve imaging capabilities and monitor the treatment process in real time. This not only makes it possible to evaluate the effectiveness of photodynamic therapy, but also to adjust the treatment plan to achieve the best results for each patient. **Conclusion.** Multifunctional nanoparticles are a promising tool for an individual approach to the treatment of osteogenic sarcoma using photodynamic therapy and improving the prognosis for patients.

Key words: osteogenic sarcoma, photodynamic therapy, photosensitizer, chemotherapy, nanotechnology, nanopharmaceuticals, nanogenerator, apoptosis, ferroptosis, tumor hypoxia.

Введение

Первичные саркомы костей составляют примерно 0,2 % всех злокачественных новообразований (ЗНО). Остеосаркома (ОС) является наиболее частым ЗНО кости, на ее долю приходится 20 % первичных случаев этой патологии, пик проявления заболевания приходится на второе и третье десятилетие жизни [1]. Заболевание локально агрессивно, быстро прогрессирует и метастазирует. 5-летняя выживаемость при ОС – 20 %, средняя продолжительность жизни – менее 8 мес. Поэтому для разработки эффективного лечения ОС необходимо лучше понимать молекулярные механизмы, лежащие в ее основе [2].

Современные методы лечения ОС

Золотым стандартом лечения первичного ЗНО конечности была ампутация. Процедура спасения конечности включает резекцию очага поражения и реконструкцию кости с имплантацией протезов большого сегмента [3]. Однако реконструкция имеет недостатки, такие как расшатывание протеза, перипротезные инфекции или требование индивидуального дизайна протеза, которое недавно

было устранено технологиями 3D-биопечати [4]. Использование же костного аллотрансплантата тесно связано с рисками передачи заболевания (гепатита, ВИЧ), иммунного отторжения, несращения и резорбции кости [5].

Существуют проблемы, связанные с использованием химиотерапии (ХТ), в виде высокого риска метастазирования или рецидива, побочных эффектов, низкой выживаемости [6], составляющей 20–30 % [7].

Сегодня изучается эффективность таргетной терапии с использованием антиангиогенных ингибиторов малых молекул, но при этой методике – короткий период без прогрессирования [8].

Значительное внимание уделяется иммунотерапии, включающей применение ингибиторов иммунных контрольных точек (ICIs), которые рекомендуются для лечения нескольких видов опухолей, включая меланому [9], немелкоклеточный рак легких [10], рак головы и шеи [11]. Изучается эффективность генетически модифицированных Т-клеток, противоопухолевых вакцин, иммуномодуляторов и цитокинов. Но микроокружение ОС отличается неоднородностью и иммуносу-

прессивностью, что делает иммунотерапию пока неприменимой при ОС [12].

В последние годы были изучены возможности биофизических методов лечения ОС, в том числе и фотодинамической терапии (ФДТ).

Цель настоящего обзора – обобщить современные тенденции в области развития фотодинамической терапии при лечении остеогенной саркомы..

ФДТ в лечении злокачественных новообразований

В последние годы в мире увеличился интерес к ФДТ [13], включающей применение определенного спектра света, ФС и кислорода, которые, взаимодействуя, порождают активные формы кислорода (АФК), что приводит к избирательному разрушению опухоли [14].

Модификация фотосенсибилизаторов в лечении рака

Свойства ФС значительно влияют на их эффективность, фармакодинамику и фармакокинетику. Сегодня можно рассматривать производные природного бактериохлорофилла как одни из самых перспективных ФС с широким спектром медицинского применения. Уникальные спектральные характеристики бактериохлорофилла, включая поглощение на длине волны 800 нм, значительно расширяют возможности ФДТ для тераностики ЗНО, особенно в случае глубоко расположенных и пигментированных новообразований [15]. Крупные прорывы в области ФДТ и ФС, в частности, способствуют значительному прогрессу в молекулярной медицине и взаимосвязаны с инновационными стратегиями, основанными на интеллектуальных био/наноматериалах или терапевтических подходах. Обновленные платформы ФДТ позволят добиться значительных успехов в лечении рака. Сегодня широко обсуждаются проблемы биобезопасности и целевой специфичности ФДТ [16]. Модификации или упаковка ФС в виде носителей приводят к значительному изменению мест их накопления в клетках, вызывая иммуногенную гибель клеток, запуская системный противоопухолевый иммунный ответ [17]. Сочетание ФДТ со стимуляцией иммунного ответа становится ключом к преодолению резистентности ЗНО и получению более эффективных, устойчивых клинических результатов [18].

Роль дозиметрии в фотодинамической терапии

При ФДТ следует тщательно подходить к дозиметрии и калибровке источников излучения, контролю устройств доставки света, поскольку эффективность ФДТ зависит от типа проводимой комплексной дозиметрии, общей дозы, времени воздействия, метода доставки и схемы фракционирования света [19]. Проникающая способность зависит от длины волны, но эффективная интенсивность освещения

глубоких тканей слишком мала. На глубину проникновения света влияет поглощение и рассеивание света тканями, особенно в глубоких слоях, где энергия света постепенно уменьшается [20].

Результаты экспериментальной ФДТ и изучение механизмов клеточной смерти при ФДТ

Интеграция ФДТ в лечение ОС представляет собой интригующую перспективу. Ведь ФДТ уже продемонстрировала значительные преимущества в лечении ЗНО [21], особенно в экспериментальных исследованиях [22–26].

Потенциал ФС создавать при ФДТ повреждения в определенных областях клеток оказался очень полезным для изучения процессов клеточной смерти и определения наиболее эффективных целей для повышения эффективности противоопухолевой терапии. Апоптоз, некроптоз, аутофагия и парптоз при ФДТ вызываются повреждением митохондрий, лизосом, эндоплазматического ретикулула. Важным аспектом успеха лечения является соотношение между этими процессами [27].

Преимущества ФДТ при злокачественных опухолях

ФДТ эффективно применяется для лечения предраковых и злокачественных заболеваний, включая актинический кератоз, базальноклеточный рак кожи, болезнь Боуэна, лейкоплакию полости рта, грибовидный микоз, рак легких, рак шейки матки, менингиому, глиобластому, холангиоцеллюлярный рак и другие [28–34]. Комбинированное использование ФДТ с другими методами лечения, включающими ЛТ, ХТ, иммунотерапию и фитотерапию, становится более результативной стратегией лечения ЗНО, ранее не поддававшихся успешному лечению [35].

По сравнению с традиционными методами лечения ФДТ имеет такие преимущества, как минимальная травматичность, низкая токсичность, надежная селективность накопления ФС в опухоли [36].

Результаты фармацевтических и экспериментальных исследований ФДТ ОС

По мере развития ФДТ растет потребность в эффективной доставке ФС. Поэтому понимание сложного взаимодействия между новыми системами доставки и разработкой эффективной ФДТ ОС чрезвычайно важно.

Новая стратегия лечения остеосаркомы: синергия апоптоза и ферроптоза

ФДТ, используя апоптоз как основной механизм, не может решить проблемы, связанные с низкой эффективностью и устойчивостью к лечению. Ферроптоз, процесс гибели клеток, зависящий от Fe^{2+} , повышает эффективность ФДТ за счет увеличения количества АФК в результате реакции Фентона. Y. Zhang et al. изучали противоопухолевый механизм ФДТ с использованием ФС, производного

хлорофилла – MPP α (MPP α -PDT) и представили инновационную терапевтическую стратегию, которая синергетически вызывает апоптоз и ферроптоз. Также авторы определили HERC1 как ключевой белок, участвующий в убиквитинировании и деградации коактиватора ядерных рецепторов 4 (NCOA4), и раскрыли потенциал транскрипционного фактора NRF2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2), регулирующего антиоксидантную защиту клеток и тканей. MPP α -PDT с использованием HERC1 эффективно повышает содержание Fe²⁺ и вызывает перекисное окисление липидов в клетках ОС, тем самым способствуя ферроптозу. Воздействуя на ось HERC1-NCOA4 в сочетании с ФДТ, используя метиловый эфир пиррофеофорбид- α на модели ксенотрансплантата ОС – клетках человека (HOS), MPP α -PDT значительно подавлял рост опухоли у голых мышей, значительно повышая эффективность ФДТ. Полученные результаты дают новые данные, характеризующие механизм ФДТ, и предлагают новые молекулярные мишени для лечения ОС [37].

Капсаицин и ферроптоз: новая стратегия для ФДТ

Y. Wang et al. также отмечают, что ферроптоз, как новая форма неапоптотической гибели клеток, может значительно повысить эффективность ФДТ за счет нарушения внутриклеточного окислительно-восстановительного гомеостаза и стимулирования апоптоза. Однако крайне гипоксичная микросреда опухоли в сочетании с высокой экспрессией индуцируемого гипоксией фактора-1 α (HIF-1 α) представляет собой серьезную проблему для ФДТ ОС. Авторами была создана инновационная наноплатформа, повышающая эффективность ФДТ за счет индукции ферроптоза и устранения гипоксии. Известно, что капсаицин (CAP) специфически активирует канал транзитного рецепторного потенциала ваниллоида 1 (TRPV1), вызывает повышение внутриклеточной концентрации Ca²⁺, что тесно связано с ферроптозом, и участвует в снижении потребления кислорода, подавляя HIF-1 α в опухолевых клетках, повышая эффективность ФДТ. Авторами предложено инкапсулировать CAP и органический ФС ближнего инфракрасного диапазона (NIR) – IR780 в высокобиосовместимый человеческий сывороточный альбумин (HSA) для создания наноплатформы (CI@HSA NPs) с целью синергетического лечения опухолей при NIR-облучении. Исследовались потенциальные сигнальные пути комбинированной терапии. Поскольку *in vitro* наблюдался значительный терапевтический эффект комбинированного лечения с ФДТ, обусловленный индукцией ферроптоза, опосредованной CAP, и облегчением гипоксии, терапевтические эффекты были исследованы и на модели ксенотрансплантата у голых мышей BALB/c. Наночастицы CI@HSA обеспечивали динамическое распределение и демонстрировали

превосходную противоопухолевую эффективность с высокой биологической безопасностью *in vivo*. Эта работа демонстрирует многообещающую стратегию, позволяющую преодолеть ограничения ФДТ ОС, стимулируя ферроптоз, облегчая гипоксию, демонстрируя новый инновационный подход к лечению ОС [38].

Повышение безопасности и эффективности ФДТ с помощью SpiD

ЛТ, ФДТ и другие методы лечения ОС ограничены гипоксией опухоли, низкой эффективностью и вызывают побочные эффекты. X. An et al. сообщили о системе доставки микроводорослей с доксорубицином (DOX), содержащей *Spirulina platensis* (Spi), поверхность которой обеспечивала эффективную загрузку DOX (SpiD) через поверхностные каналы и электростатические взаимодействия. При облучении с длиной волны 650 нм SpiD обеспечивала высокую выработку кислорода в процессе фотосинтеза, усиливала образование АФК за счет фотосенсибилизации с помощью хлорофилла, синергетически уничтожая опухолевые клетки высвобождаемым DOX. При лечении ортотопической ОС мышей комбинированная ХТ, усиленная ФДТ и опосредованная SpiD, оказывала синергетический противоопухолевый эффект, продемонстрировав высокий терапевтический результат, уменьшала побочные эффекты ХТ, демонстрируя превосходную безопасность тканей, обеспечила эффективную, безопасную, недорогую стратегию [39].

Двойная стратегия для улучшения оксигенации опухолевых клеток при фотодинамической терапии

С целью повышения эффективности ФДТ С. Zhang et al. предложили оригинальную инновационную двойную стратегию одновременного «сокращения расхода и расширения источников O₂» для систематического повышения уровня оксигенации опухоли. В основе стратегии лежит простой синтез биоинспирированных наногенераторов на основе оксида иридия (NGs), содержащих одобренный клинически препарат атовакуон (ATO) – IrO₂@BSA-ATO NG. При этом высокая биосовместимость и достаточно малый размер наночастиц способствуют их диффузии в условиях высокого интерстициального давления, что позволяет эффективно устранять гипоксию в глубоких слоях опухоли, максимизируя общую пользу от усиленной оксигенации. После накопления в опухоли за счет пассивного таргетинга присутствующая наночастицам способность имитировать каталазу (CAT) обеспечивает разложение эндогенного H₂O₂ с образованием O₂, тем самым повышая парциальное давление O₂ и устраняя гипоксию. С другой стороны, ингибирование митохондриального окислительного фосфорилирования высвобождаемыми молекулами АТО приводит к снижению потребления O₂ в клеточном метаболизме. Более

того, отличающийся исключительной эффективностью фототермического преобразования $\text{NGs IrO}_2\text{@BSA-ATO}$ является мощным фототермическим агентом, облегчающим синергическую фототермическую терапию (ФТТ) с фотоакустической визуализацией для целенаправленного уничтожения опухоли. Дополненная ФДТ синергическая ФТТ под действием одного лазера высвобождает опухолеассоциированные антигены и способствует инфильтрации опухоли противоопухолевыми Т-клетками, облегчая иммуносупрессивную среду. Таким образом, тройная терапия ФДТ/ФТТ/индуцированная противоопухолевая иммунотерапия с использованием наночастиц $\text{IrO}_2\text{@BSA-ATO}$ под контролем визуализации обеспечивает эффективное воздействие на опухолевые клетки, что делает наночастицы $\text{IrO}_2\text{@BSA-ATO}$ многообещающими кандидатами в области тераностики ЗНО [40].

Подавление YAP и ферроптоз

F. Zhan et al. изучали влияние подавления Yes-ассоциированного белка (YAP) на чувствительность клеток HOS к ФДТ с использованием метилового эфира пиррофеофорбида- α (MPP α -PDT) и эрастина, индуктора ферроптоза, который повышает чувствительность клеток HOS к MPP α -PDT. Результаты исследования показали, что эрастин (ферроптоз) в сочетании с подавлением YAP повышал чувствительность клеток HOS к MPP α -PDT [41].

Иновационная стратегия ФДТ через контроль циркадных ритмов

Нарушение циркадных ритмов (CR) способствует возникновению и прогрессированию опухолей, однако фармацевтическое воздействие на циркадные регуляторы подавляет рост опухолей. Y.X. Ge et al. на основе KL001, небольшой молекулы, которая специфически взаимодействует с геном криптохромом (CRY), отвечающим за циркадные ритмы (CR), создали для лечения ОС полую наночастицу MnO_2 , содержащую KL001 и ФС BODIPY с модификацией алендроната (ALD) на поверхности наночастицы (H-MnSiO/K&B-ALD). H-MnSiO/K&B-ALD снижали амплитуду CR в клетках ОС HOS, не влияя на их пролиферацию. Кроме того, наночастицы контролировали потребление кислорода, подавляя митохондриальное дыхание за счет нарушения CR, тем самым частично преодолевая ограничения ФДТ из-за гипоксии и значительно повышая эффективность ФДТ [42].

Подавление XBP1 усиливает MPP α -PDT

X-box-связывающий белок 1 (XBP1), являющийся конечным продуктом сигнального пути IRE1 α -XBP1, регулирует различные гены-мишени, в том числе протоонкогены, и его сверхэкспрессия тесно связана с возникновением и прогрессированием ЗНО. H. Yu et al. изучали роль XBP1 в клетках HOS при ФДТ с использованием метилового эфира пиррофеофорбида- α (MPP α) (MPP α -ФДТ): IRE1 α -XBP1 активируется в HOS после проведения MPP α -PDT. Кроме того, снижение уровня XBP1

уменьшает жизнеспособность HOS за счет апоптоза и значительно усиливает противоопухолевый эффект MPP α -PDT [43].

Обсуждение

Недостатки традиционных подходов лечения ОС

К сожалению, прогноз для пациентов с ОС существенно не улучшился за 40 лет использования комбинированной стратегии, включающей хирургическое вмешательство, неoadьювантную или послеоперационную ХТ. 5-летняя выживаемость при первичной ОС может достигать 65–70%. Однако при прогрессирующей ОС, которая почти всегда сопровождается метастазами в легких, пятилетняя выживаемость составляет всего 20%. Высокая инвазивность и устойчивость ОС являются основными причинами низкой эффективности лечения, поэтому срочно требуются новые стратегии лечения [44]. Возможные стратегии повышения выживаемости пациентов с ОС включают методы избирательного воздействия терапевтического агента на опухоль, а также использование подходов, способных обойти множественную лекарственную устойчивость или уничтожить химиорезистентные клетки.

Экспериментальные подходы решения проблемы лечения ОС

Несмотря на то, что для лечения злокачественных опухолей существует множество методов, таких как хирургическое удаление, ХТ и ЛТ, ФДТ зарекомендовала себя в качестве нового эффективного метода лечения рака молочной и предстательной железы, кожи, женских репродуктивных органов, головы, шеи и других разновидностей рака [45]. ФДТ является уже признанным в клинической практике методом лечения с пространственной избирательностью, низкой инвазивностью, хорошей воспроизводимостью дозы и меньшей системной токсичностью по сравнению с ХТ и ЛТ. ФДТ считается привлекательным терапевтическим подходом, поскольку она вызывает цитотоксичность в области опухоли, не вызывая системного повреждения других тканей или органов [46].

Цитотоксичность новых ФС, содержащих наночастицы, и высокая эффективность ФДТ ОС без токсического влияния на нормальные органы

Цитотоксичность ФС, как основного компонента ФДТ, привлекла внимание исследователей и клиницистов, которые в своих многочисленных исследованиях сообщали, что цитотоксичность большинства ФС по отношению к клеткам ОС зависит от дозы ФС. В пределах определенного диапазона концентраций токсичность ФС была незначительной и не приводила к апоптозу и деформации клеток. Однако при повышении концентрации ФС последний проявлял очевидную клеточную токсичность [47]. Например, обработка

мета-тетра(гидроксифенил)хлорином (mTHPC) без освещения приводила к дозозависимому снижению жизнеспособности и количества клеток, когда концентрация превышала 2,5 мкг/мл в культуре в темноте [48]. А метиленовый синий (МВ) не проявлял значительной цитотоксичности в темноте и индуцировал цитотоксичность только при высокой концентрации – до 250–500 мкг/мл [49]. При этом в текущих исследованиях можно было полностью игнорировать темновую токсичность небольшого количества ФС [50, 51].

Во всех исследованиях *in vivo* большинство ФС вводятся внутривенно, поэтому токсичность ФС *in vivo* также привлекает большое внимание. Однако в прошлом большинство экспериментов *in vivo* были сосредоточены на противоопухолевой эффективности ФДТ в отношении роста опухоли и некроза опухолевой ткани, и только в единичных статьях было четко указано, что при проведении гистопатологического исследования и измерения массы тела подопытных животных не было отмечено явного токсического воздействия ФДТ на нормальные органы [52–54]. Результаты исследований показали, что ФДТ обладает высокой фототоксичностью и эффективностью при лечении опухолей без какого-либо токсического воздействия на нормальные органы *in vivo*, что свидетельствует о хорошей биосовместимости. Таким образом, в будущих исследованиях на животных при проведении ФДТ ОС, помимо оценки токсичности ФДТ для ОС, следует постоянно оценивать токсичность ФДТ для других важных органов, чтобы лучше оценить токсичность ФДТ *in vivo* и выбрать более эффективную схему для клинической ФДТ ОС.

По мере углубления понимания механизма лечения с помощью ФДТ все больше исследователей начинают разрабатывать новые комплексные ФС. Повышение эффективности ФС в месте локализации опухоли является одной из основных задач, которые необходимо решить. Препараты на основе ФС-полимерных конъюгатов могут не только избирательно накапливаться, но и точно контролировать фотодинамические реакции, происходящие только в месте локализации опухоли, тем самым повышая терапевтическую эффективность и снижая побочные эффекты, связанные с классической ФДТ. Например, куркумин, как многофункциональное фитохимическое вещество, был признан многообещающим противораковым препаратом на основании многочисленных исследований *in vitro* и *in vivo*. Куркумин может действовать и как ФС при ФДТ. Интересно, что ФДТ с использованием куркумина и в сочетании с ХТ и иммунотерапией может работать синергетически. Куркумин может сочетать в себе широкий спектр агентов в качестве сложной системной стратегии подавления онкогенеза. При лечении ОС куркумин, содержащийся в костно-инженерных материалах, может подавлять

рост клеток ОС и одновременно стимулировать остеогенез [55].

Некоторые соединения, такие как наночастицы, нагруженные другими материалами или двумя или более химическими веществами, часто используются в качестве ФС [56]. Было показано, что нанотехнологии играют решающую роль; например, использование наночастиц для молекулярного транспорта выгодно тем, что они способны создавать инертную среду, которая защищает лекарственное средство от распознавания и выведения из организма человека до достижения целевого участка. Так, результаты исследования G. Jardón-Guadarrama et al. показывают, что наночастица TiO_2 -FA-ZnPc является биосовместимой и активируется только при световом облучении, генерируя активные формы кислорода [57]. Также было показано, что (PEG-PMAN) ZnPc – наночастица (PPZ) оказывает цитотоксическое действие на клетки ОС в зависимости от концентрации, а концентрация полумаксимального ингибирования – IC50 PPZ была в 15–100 раз ниже, чем у свободного ZnPc (фталоцианина цинка), и в 15–25 раз ниже, чем у цисплатина в четырех клеточных линиях ОС, что указывает на высокую цитотоксичность для клеток ОС *in vitro*. PPZ усиливал ингибирование пролиферации и инвазии по сравнению со свободным ZnPc в клетках ОС и не оказывал цитотоксического действия в темноте, демонстрируя безопасность PPZ для нормальных тканей за пределами области воздействия [58].

Проблемы при ФДТ ОС

До настоящего времени ФДТ применялась в клиническом лечении пациентов с поверхностными злокачественными опухолями, и не было клинического отчета о лечении пациентов с ОС с применением самостоятельной ФДТ. Было лишь опубликовано небольшое количество исследований, сочетающих ФДТ с хирургической резекцией при лечении саркомы мягких тканей [59, 60]. Это было обусловлено тем, что из-за глубокого расположения опухоли излучение при ФДТ не может достичь целевого участка без разреза. Поэтому в доклинических исследованиях на животных целесообразно максимально имитировать характеристики ОС и создавать модели ОС бедренной и большеберцовой костей крупных млекопитающих с толщиной мягких тканей, соответствующей требованиям эксперимента.

Важно отметить, что любой ФС, который не поглощает свет с более длинными волнами, не будет эффективным для лечения с помощью ФДТ глубоко расположенных опухолей. Как решить проблему недостаточного проникновения света и сделать так, чтобы широко используемая ФДТ стала ключевым методом лечения глубоко расположенных опухолей, – это главный вопрос. Интерстициальные средства могут представлять собой новую стратегию для терапии опухолей, расположенных

на значительной глубине, поскольку они способны направлять световое излучение прямо в глубокие слои тканей с опухолью. Это поможет преодолеть проблему ограниченного проникновения света, которая является одной из главных трудностей ФДТ для таких опухолей.

Несмотря на значительные успехи в области раннего лечения и диагностики ЗНО с использованием многофункциональных наночастиц, большинство исследований все еще находятся на этапе экспериментов на клетках или животных. Применение многофункциональных наночастиц в клинической практике остается сложной задачей, т. к. возникают проблемы с их безопасностью. Для более глубокого изучения токсичности и метаболизма наночастиц необходимы обширные эксперименты. Кроме того, процесс их синтеза часто требует комбинирования различных компонентов, что делает его сложным. Также необходимо решить проблему оптимального соотношения диагностических и терапевтических агентов для достижения наилучших результатов в диагностике и лечении с помощью многофункциональных наночастиц.

Пути повышения эффективности наночастиц в терапии ОС

Нельзя отрицать огромный потенциал многофункциональных наночастиц в лечении и диагностике ОС. В ближайшем будущем эти наночастицы будут играть важную роль в борьбе с этим заболеванием. Для этого исследователям необходимо вложить много усилий в научные исследования. В первую очередь нужно разработать новые типы наночастиц. Во-вторых, необходимо продолжать

изучение механизмов развития ОС, чтобы создать инновационные многофункциональные наночастицы. В-третьих, изменение физических или химических свойств наночастиц может усилить эффект ФДТ. Кроме того, важно разработать многофункциональные наночастицы, например, для доставки лекарств, химиодинамической терапии и ЛТ, а также для многорежимной визуализации. Это позволит создать наносистемы с высокой чувствительностью, хорошим терапевтическим эффектом и более подходящие для клинического применения.

Заключение

Таким образом, традиционные методы лечения ОС, такие как хирургическое вмешательство, ХТ и ЛТ, имеют ряд недостатков, в том числе ряд послеоперационных осложнений, серьезные побочные эффекты и низкую эффективность. Наночастицы представляют собой новую платформу для лечения и диагностики ЗНО. Наночастицы могут использоваться при проведении ФДТ. В наночастицы можно встроить контрастные вещества или флуоресцентные зонды, что улучшает возможности визуализации и позволяет отслеживать процесс лечения в режиме реального времени. Это позволяет не только оценить эффективность лечения, но и корректировать план лечения для достижения наилучших результатов для каждого пациента. Таким образом, многофункциональные наночастицы представляют собой многообещающий инструмент для персонализированного подхода к лечению ЗНО и улучшения прогноза для пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Palmerini E., Reichardt P., Hall K.S., Bertulli R., Bielack S.S., Comandone A., Egerer G., Hansmeier A., Kevric M., Carretta E., Hansson L., Jebens N., Eriksson M., Bruland Ø.S., Donati D.M., Ibrahim T., Smeland S., Ferrari S. Outcome of rare primary malignant bone sarcoma treated with multimodal therapy: Results from the EUROpean Bone Over 40 Sarcoma Study (EURO-B.O.S.S.). *Cancer*. 2023; 129(22): 3564–73. doi: 10.1002/cncr.34964.
- Fan G., Zhu Y., Zhu H., Yu L., Wang Z., Zhai C., Zhou G., Zhao J., Wang Y. Identification of RALA as a Therapeutic Target and Prognostic Predictor of Osteosarcoma. *Biomed Res Int*. 2023. doi: 10.1155/2023/1150768.
- Hindiskere S., Staals E., Donati D.M., Manfrini M. What Is the Survival of the Telescope Allograft Technique to Augment a Short Proximal Femur Segment in Children After Resection and Distal Femur Endoprosthesis Reconstruction for a Bone Sarcoma? *Clin Orthop Relat Res*. 2021; 479(8): 1780–90. doi: 10.1097/CORR.0000000000001686.
- He X., Lu M., Zou C., Li Z., Gong T., Kenmegne G.R., Wang Y., Luo Y., Zhou Y., Min L., Tu C. Three-dimensional printed custom-made modular talus prosthesis in patients with talus malignant tumor resection. *J Orthop Surg Res*. 2024; 19(1): 273. doi: 10.1186/s13018-024-04728-6.
- Ippolito J.A., Martinez M., Thomson J.E., Willis A.R., Beebe K.S., Patterson F.R., Benevenia J. Complications following allograft reconstruction for primary bone tumors: Considerations for management. *J Orthop*. 2018; 16(1): 49–54. doi: 10.1016/j.jor.2018.12.013.
- Yu T., Jiang W., Wang Y., Zhou Y., Jiao J., Wu M. Chimeric antigen receptor T cells in the treatment of osteosarcoma (Review). *Int J Oncol*. 2024; 64(4): 40. doi: 10.3892/ijo.2024.5628.
- Sayles L.C., Breese M.R., Koehne A.L., Leung S.G., Lee A.G., Liu H.Y., Spillinger A., Shah A.T., Tanasa B., Straessler K., Hazard F.K., Spunt S.L., Marina N., Kim G.E., Cho S.J., Avedian R.S., Mohler D.G., Kim M.O., DuBois S.G., Hawkins D.S., Sweet-Cordero E.A. Genome-Informed Targeted Therapy for Osteosarcoma. *Cancer Discov*. 2019; 9(1): 46–63. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-1152.
- Duffaud F., Mir O., Boudou-Rouquette P., Piperno-Neumann S., Penel N., Bompas E., Delcambre C., Kalbacher E., Italiano A., Collard O., Chevreau C., Saada E., Isambert N., Delaye J., Schiffler C., Bouvier C., Vidal V., Chabaud S., Blay J.Y.; French Sarcoma Group. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2019; 20(1): 120–33. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30742-3.
- Long G.V., Stephen Hodi F., Lipson E.J., Schadendorf D., Ascierto P.A., Matamala L., Salman P., Castillo Gutiérrez E., Rutkowski P., Gogas H.J., Lao C.D., Janoski De Menezes J., Dalle S., Arance A., Grob J.J., Keidel S., Shaikh A., Sobieski A.M., Dolfi S., Tawbi H.A. Overall Survival and Response with Nivolumab and Relatlimab in Advanced Melanoma. *NEJM Evid*. 2023; 2(4). doi: 10.1056/EVIDoa2200239.
- Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G., Hui R., Csöszti T., Fülöp A., Gottfried M., Peled N., Tafreshi A., Cuffe S., O'Brien M., Rao S., Hotta K., Leiby M.A., Lubiniecki G.M., Shentu Y., Rangwala R., Brahmer J.R.; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(19): 1823–33. doi: 10.1056/NEJMoa1606774.
- Ferris R.L., Blumenschein G. Jr., Fayette J., Guigay J., Colevas A.D., Licitra L., Harrington K., Kasper S., Vokes E.E., Even C., Worden F., Saba N.F., Iglesias Docampo L.C., Haddad R., Rordorf T., Kiyota N., Tahara M., Monga M., Lynch M., Geese W.J., Kopit J., Shaw J.W., Gillison M.L. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2016; 375(19): 1856–67. doi: 10.1056/NEJMoa1602252.
- Yu S., Yao X. Advances on immunotherapy for osteosarcoma. *Mol Cancer*. 2024; 23(1): 192. doi: 10.1186/s12943-024-02105-9.
- 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.

14. Sun J., Xing F., Braun J., Traub F., Rommens P.M., Xiang Z., Ritz U. Progress of Phototherapy Applications in the Treatment of Bone Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(21): 11354. doi: 10.3390/ijms222111354.
15. Mironov A.F., Grin M.A., Pantushenko I.V., Ostroverkhov P.V., Ivanov Y.A., Filkov G.I., Plotnikova E.A., Karmakova T.A., Starovoitova A.V., Burmistrova N.V., Yuzhakov V.V., Romanko Yu.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.
16. Sai D.L., Lee J., Nguyen D.L., Kim Y.P. Tailoring photosensitive ROS for advanced photodynamic therapy. *Exp Mol Med.* 2021; 53(4): 495–504. doi: 10.1038/s12276-021-00599-7.
17. Li Z., Lai X., Fu S., Ren L., Cai H., Zhang H., Gu Z., Ma X., Luo K. Immunogenic Cell Death Activates the Tumor Immune Microenvironment to Boost the Immunotherapy Efficiency. *Adv Sci (Weinh).* 2022; 9(22). doi: 10.1002/adv.202201734.
18. Alfei S., Zuccari G., Athanassopoulos C.M., Domenicotti C., Marengo B. Strongly ROS-Correlated, Time-Dependent, and Selective Antiproliferative Effects of Synthesized Nano Vesicles on BRAF Mutant Melanoma Cells and Their Hyaluronic Acid-Based Hydrogel Formulation. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25(18): 10071. <https://doi.org/10.3390/ijms251810071>.
19. Kim M.M., Darafsheh A. Light Sources and Dosimetry Techniques for Photodynamic Therapy. *Photochem Photobiol.* 2020; 96(2): 280–94. doi: 10.1111/php.13219.
20. Sun B., Teo J.Y., Wu J., Zhang Y. Light Conversion Nanomaterials for Wireless Phototherapy. *Acc Chem Res.* 2023; 56(10): 1143–55. doi: 10.1021/acs.accounts.2c00699.
21. Hamblin M.R. Photodynamic Therapy for Cancer: What's Past is Prologue. *Photochem Photobiol.* 2020; 96(3): 506–16. doi: 10.1111/php.13190.
22. 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.
23. Shimolina L.E., Khlynova A.E., Gulina A.A., Elagin V.V., Gubina M.V., Bureev P.A., Sherin P.S., Kuyumova M.K., Shirmanova M.V. Photodynamic therapy with Photoditazine increases microviscosity of cancer cells membrane in cellulo and in vivo. *J Photochem Photobiol B.* 2024; 259: 113007. doi: 10.1016/j.jphotochem.2024.113007.
24. Каплан М.А., Галкин В.Н., Романко Ю.С., Осипчук Ю.С., Дрожжина В.В., Малова Т.И., Ольшевская В.А. Изучение эффективности фотодинамической терапии экспериментальной опухоли РС-1 с использованием липосомального фотосенсибилизатора на основе борированного хлорина с6. *Радиация и риск.* 2016; 25(3): 57–65. [Kaplan M.A., Galkin V.N., Romanko Yu.S., Osipchuk Yu.S., Drozhzhina V.V., Malova T.I., Olshetskaya V.A. Study of effectiveness of photodynamic therapy for PC-1 experimental tumors with a liposomal form of boronated derivative of chlorine c6 photosensitizer. *Radiation and Risk.* 2016; 25(3): 57–65. (in Russian)]. doi: 10.21870/0131-3878-2016-25-3-57-65. EDN: WLBJJR.
25. Каплан М.А., Галкин В.Н., Романко Ю.С., Дрожжина 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.
26. 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. [Tzerkovskiy D.A., Kozlovskiy D.A., Mazurenko A.N., Adamenko N.D., Borichevskiy F.F. Experimental *in vivo* studies of the antitumor efficacy of photodynamic and radiodynamic therapy and their combinations. *Biomedical Photonics.* 2023; 12(2): 24–33. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2023-12-2-24-33. EDN: UKPXZK.
27. 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: ACMUZE.
28. 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.
29. 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.C., Babaeva Yu.V., Gafarov M.M., Ogdanskaya K.V., Suhova T.E., Korenev S.V., Denisenko M.V., Romanko Yu.S. Modern aspects of photodynamic therapy of actinic keratoses. *Biomedical Photonics.* 2019; 8(2): 25–30. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-2-25-30. EDN: LYFRQO.
30. 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)]. EDN: WCNOUD.
31. 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. *Biomedical Photonics.* 2022; 11(3): 35–39. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-3-35-39. EDN: AGQLSM.
32. 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. *Biomedical Photonics.* 2022; 11(1): 27–36. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-1-27-36. EDN: BIUKCJ.
33. 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. *Biomedical Photonics.* 2023; 12(4): 22–29. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2023-12-4-22-29. EDN: OWRMXR.
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., Shiryaev A.A., Alekseeva P.M., Efendiev K.T., Reshetov I.V. Photodynamic therapy for precancer diseases and cervical cancer (review of literature). *Biomedical Photonics.* 2021; 10(4): 59–67. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-4-59-67. EDN: XQGQTS.
35. 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.
36. Kim W.S., Khot M.I., Woo H.M., Hong S., Baek D.H., Maisey T., Daniels B., Coletta P.L., Yoon B.J., Jayne D.G., Park S.I. AI-enabled, implantable, multichannel wireless telemetry for photodynamic therapy. *Nat Commun.* 2022; 13(1): 2178. doi: 10.1038/s41467-022-29878-1.
37. Zhang Y., Chen Y., Mou H., Huang Q., Jian C., Tao Y., Tan F., Ou Y. Synergistic induction of ferroptosis by targeting HERC1-NCOA4 axis to enhance the photodynamic sensitivity of osteosarcoma. *Redox Biol.* 2024; 76: 103328. doi: 10.1016/j.redox.2024.103328.
38. Wang Y., Zhou X., Yao L., Hu Q., Liu H., Zhao G., Wang K., Zeng J., Sun M., Lv C. Capsaicin Enhanced the Efficacy of Photodynamic Therapy Against Osteosarcoma via a Pro-Death Strategy by Inducing Ferroptosis and Alleviating Hypoxia. *Small.* 2024; 20(26): e2306916. doi: 10.1002/smll.202306916.
39. An X., Zhong D., Wu W., Wang R., Yang L., Jiang Q., Zhou M., Xu X. Doxorubicin-Loaded Microalgal Delivery System for Combined Chemotherapy and Enhanced Photodynamic Therapy of Osteosarcoma. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2024; 16(6): 6868–78. doi: 10.1021/acsami.3c16995.
40. Zhang C., Li D., Zhang X., Dai R., Kang W., Li Y., Liu Q., Gao M., Zheng Z., Zhang R., Wen Z. Dual regulation of osteosarcoma hypoxia microenvironment by a bioinspired oxygen nanogenerator for precise single-laser synergistic photodynamic/photothermal/induced antitumor immunity therapy. *Mater Today Bio.* 2024; 26: 101054. doi: 10.1016/j.mtbio.2024.101054.
41. Zhan F., Zhang Y., Zuo Q., Xie C., Li H., Tian L., Wu C., Chen Z., Yang C., Wang Y., Li Q., He T., Yu H., Chen J., Xiang J., Ou Y. YAP knock-down in combination with ferroptosis induction increases the sensitivity of HOS human osteosarcoma cells to pyropheophorbide- α methyl ester-

mediated photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2022; 39: 102964. doi: 10.1016/j.pdpdt.2022.102964.

42. Ge Y.X., Zhuang H.J., Zhang T.W., Liang H.F., Ding W., Zhou L., Dong Z.R., Hu Z.C., Chen Q., Dong J., Jiang L.B., Yin X.F. Precise manipulation of circadian clock using MnO₂ nanocapsules to amplify photodynamic therapy for osteosarcoma. *Mater Today Bio.* 2023; 19: 100547. doi: 10.1016/j.mtbio.2023.100547.

43. Yu H., Zhang Y., Zuo Q., Zhong S., Chen Y., Zhang M., Zhan F., Ou Y. Targeting X box-binding protein-1 (XBP1) enhances the sensitivity of HOS osteosarcoma cells to pyropheophorbide- α methyl ester-mediated photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2022; 37: 102646. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102646.

44. Zhang Q., Xia Y., Wang L., Wang Y., Bao Y., Zhao G.S. Targeted anti-angiogenesis therapy for advanced osteosarcoma. *Front Oncol.* 2024; 14: 1413213. doi: 10.3389/fonc.2024.1413213.

45. Cuadrado C.F., Lagos K.J., Stringasci M.D., Bagnato V.S., Romero M.P. Clinical and pre-clinical advances in the PDT/PTT strategy for diagnosis and treatment of cancer. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2024; 50: 104387. doi: 10.1016/j.pdpdt.2024.104387.

46. Wang J., Liu M., Wang J., Li Z., Feng Z., Xu M., Wang H., Li H., Li Z., Yu J., Liu J., Wei Q., Zhang S., Zhang X. Zinc oxide nanoparticles with catalase-like nanozyme activity and near-infrared light response: A combination of effective photodynamic therapy, autophagy, ferroptosis, and antitumor immunity. *Acta Pharm Sin B.* 2024; 14(10): 4493–508. doi: 10.1016/j.apsb.2024.07.002.

47. Grande M.P.D., Miyake A.M., Nagamine M.K., Leite J.V.P., da Fonseca I.I.M., Massoco C.O., Dagli M.L.Z. Methylene blue and photodynamic therapy for melanomas: Inducing different rates of cell death (necrosis and apoptosis) in B16-F10 melanoma cells according to methylene blue concentration and energy dose. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2022; 37: 102635. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102635.

48. Meier D., Botter S.M., Campanile C., Robl B., Gräfe S., Pellegrini G., Born W., Fuchs B. Foscan and foslip based photodynamic therapy in osteosarcoma in vitro and in intratibial mouse models. *Int J Cancer.* 2017; 140(7): 1680–92. doi: 10.1002/ijc.30572.

49. Elfeky S.A., Elsayed A., Moawad M., Ahmed W.A. Hydroxyapatite nanocomposite as a potential agent in osteosarcoma PDT. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020; 32: 102056. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.102056.

50. Yu H., Zhang Y., Zuo Q., Zhong S., Chen Y., Zhang M., Zhan F., Ou Y. Targeting X box-binding protein-1 (XBP1) enhances the sensitivity of HOS osteosarcoma cells to pyropheophorbide- α methyl ester-mediated photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2022; 37: 102646. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102646.

51. Zuo Q., Ou Y., Zhong S., Yu H., Zhan F., Zhang M. Targeting GRP78 enhances the sensitivity of HOS osteosarcoma cells to pyropheophorbide- α methyl ester-mediated photodynamic therapy via the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2021; 53(10): 1387–97. doi: 10.1093/abbs/gmab115.

52. Yu W., Wang Y., Zhu J., Jin L., Liu B., Xia K., Wang J., Gao J., Liang C., Tao H. Autophagy inhibitor enhance ZnPc/BSA nanoparticle induced photodynamic therapy by suppressing PD-L1 expression in osteosarcoma immunotherapy. *Biomaterials.* 2019; 192: 128–39. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.11.019.

53. Cheng J., Wang W., Xu X., Lin Z., Xie C., Zhang Y., Zhang T., Li L., Lu Y., Li Q. AgBiS₂ nanoparticles with synergistic photodynamic and bioimaging properties for enhanced malignant tumor phototherapy. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2020; 107: 110324. doi: 10.1016/j.msec.2019.110324.

54. Huang X., Chen J., Wu W., Yang W., Zhong B., Qing X., Shao Z. Delivery of MutT homolog 1 inhibitor by functionalized graphene oxide nanoparticles for enhanced chemo-photodynamic therapy triggers cell death in osteosarcoma. *Acta Biomater.* 2020; 109: 229–43. doi: 10.1016/j.actbio.2020.04.009.

55. Xu C., Wang M., Guo W., Sun W., Liu Y. Curcumin in Osteosarcoma Therapy: Combining With Immunotherapy, Chemotherapeutics, Bone Tissue Engineering Materials and Potential Synergism With Photodynamic Therapy. *Front Oncol.* 2021; 11: 672490. doi: 10.3389/fonc.2021.672490.

56. Liang W., Long H., Zhang H., Bai J., Jiang B., Wang J., Fu L., Ming W., Zhao J., Zeng B. Bone scaffolds-based localized drugs delivery for osteosarcoma: current status and future perspective. *Drug Deliv.* 2024; 31(1): 2391001. doi: 10.1080/10717544.2024.2391001.

57. Jardón-Guadarrama G., Manríquez-Ramírez M.E., Rodríguez-Pérez C.E., Díaz-Ruiz A., de Los Angeles Martínez-Cárdenas M., Mata-Bermudez A., Ríos C., Ortiz-Islas E. TiO₂-ZnPc nanoparticles functionalized with folic acid as a target photosensitizer for photodynamic therapy against glioblastoma cells. *J Mater Sci Mater Med.* 2024; 35(1): 51. doi: 10.1007/s10856-024-06823-w.

58. Yu W., Ye M., Zhu J., Wang Y., Liang C., Tang J., Tao H., Shen Y. Zinc phthalocyanine encapsulated in polymer micelles as a potent photosensitizer for the photodynamic therapy of osteosarcoma. *Nanomedicine.* 2018; 14(4): 1099–110. doi: 10.1016/j.nano.2018.02.005.

59. Matsubara T., Kusuzaki K., Matsumine A., Murata H., Satonaka H., Shintani K., Nakamura T., Hosoi H., Iehara T., Sugimoto T., Uchida A. A new therapeutic modality involving acridine orange excitation by photon energy used during reduction surgery for rhabdomyosarcomas. *Oncol Rep.* 2009; 21(1): 89–94.

60. Kusuzaki K., Hosogi S., Ashihara E., Matsubara T., Satonaka H., Nakamura T., Matsumine A., Sudo A., Uchida A., Murata H., Baldini N., Fais S., Marunaka Y. Translational research of photodynamic therapy with acridine orange which targets cancer acidity. *Curr Pharm Des.* 2012; 18(10): 1414–20. doi: 10.2174/138161212799504812.

Поступила/Received 21.10.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 27.03.2025

Принята к публикации/Accepted 06.06.2025

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, 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.