

УДК 616-006-085.831/.849.1

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-15-19

Фотодинамическая терапия в онкологии: настоящее и будущее

О.В. Коршунова, Н.Г. Плехова

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

В течение последнего десятилетия достигнуты определенные успехи в применении фотодинамической терапии (ФДТ) в онкологической клинике. Перспективным направлением для развития этого направления лечения стало использование фотосенсибилизаторов с заданными характеристиками. Оно основано на локальной активации фотосенсибилизатора в ткани опухоли световым излучением определенной длины волны для инициации фотохимической реакции с последующим разрушением атипичных клеток. Несмотря на опыт успешного применения ФДТ в разных областях медицины, далеко не все ее возможности изучены. В данном обзоре литературы обобщены сведения по использованию ФДТ и ее перспективах в онкологии.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизаторы, световое воздействие, фотохимическая реакция

Поступила в редакцию 24.07.2020 г. Принята к печати 02.09.2020 г.

Для цитирования: Коршунова О.В., Плехова Н.Г. Фотодинамическая терапия в онкологии: настоящее и будущее. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;4:15–9. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-15-19

Для корреспонденции: Плехова Наталья Геннадьевна – д-р биол. наук, заведующая ЦНИЛ, профессор кафедры клинической лабораторной медицины общей и клинической иммунологии ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова 2), ORCID: 0000-0002-8701-7213; e-mail: pl_nat@hotmail.com

Photodynamic therapy in oncology: Present and future

O.V. Korshunova, N.G. Plekhova

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Summary: There is progress in applying photodynamic therapy in cancer clinic during the last decade. The promising direction to develop this way of treatment is the use of photosensitizers with given characteristics. It is based on a local activation of a photosensitizer in a cancer tissue by using luminous radiation of an appropriate wave length to launch photochemical reaction following the atypical cells' destruction. In spite of a successful experience of using photodynamic therapy in different areas of medicine, not all its opportunities are studied. There are general information in this literature survey about the use of photodynamic therapy and its perspectives in oncology.

Keywords: photodynamic therapy, photosensitizers, light exposure, photodynamic reaction

Received: 24 July 2020; Accepted: 2 September 2020

For citation: Korshunova OV, Plekhova NG. Photodynamic therapy in oncology: Present and future. *Pacific Medical Journal*. 2020;4:15–9. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-15-19

Corresponding author: Natalya G. Plekhova, PhD, professor, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-8701-7213; e-mail: pl_nat@hotmail.com

Первые исследования в области медицинского применения света (фотодинамическая терапия – ФДТ) при туберкулезном поражении кожи были выполнены датским физиком Н.Р. Финсеном, которому за это в 1903 г. была вручена Нобелевская премия в области физиологии и медицины. В 1904 г. Г. фон Тапайнер и А. Джесионек для инициации специфической фотохимической реакции при лечении кожных заболеваний использовали в качестве фотосенсибилизатора (ФС) эозин. Именно тогда появился термин «фотодинамическая реакция», обозначающий три составляющие: свет, краситель, поглощающий световое излучение, и кислород [1]. Были доказаны фототоксичность гематопорфирина и эндогенных порфиринов и высокая эффективность светолечения при злокачественных поражениях кожи, резистентных к другим видам противоопухолевого воздействия [2–5]. Также была продемонстрирована избирательность накопления ФС в опухолевых тканях [6, 7]. В России ФДТ применяется с 1992 г., когда был создан первый отечественный ФС

«Фотогем», относящийся к группе производных гематопорфирина [8].

Классическое определение ФДТ было дано Е.Ф. Странадко, который рассматривал ее как метод локальной активации видимым красным светом накопившегося в опухоли ФС, что активирует продукцию кислорода с последующим разрушением атипичных клеток [9]. Механизм фотодинамического эффекта (рис. 1) заключается в том, что ФС первоначально поглощает фотон с заданной энергией, и его молекула переходит в первое возбужденное синглетное состояние. Затем, в результате быстрой релаксации ФС переходит в более долгоживущее триплетное состояние и взаимодействует с молекулярным кислородом, преобразуя его либо в активные формы, либо в синглетный кислород ($^1\text{O}_2$) [10]. Если ФС не локализуется в клетке, его фотодинамическая активность относительно низка, несмотря на высокий выход синглетного кислорода. Внутриклеточными мишенями ФДТ служат митохондрии, эндоплазматический ретикулум, лизосомы, аппарат Гольджи, плазматическая

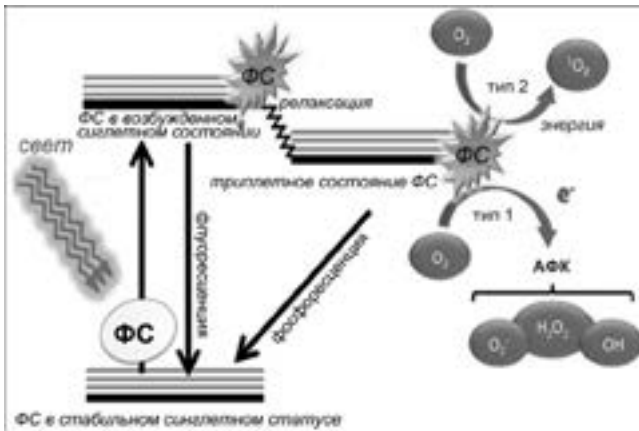


Рис. 1. Схема фотодинамической терапии (включая диаграмму Яблонского) по Т. Dai et al., 2012 [10]:

ФС – фотосенсибилизатор, АФК – активные формы кислорода.

мембрана. Повреждения данных структур запускают процессы, приводящие к клеточной гибели (рис. 2). Максимальная концентрация ФС в тканях достигается через 24–72 часа. Большинство сенсibilizаторов не попадают в ядро, поэтому ФДТ не вызывает изменений ДНК и мутаций.

Эффективность фотосенсибилизации определяется по существу квантовым выходом с образованием триплетного состояния ФС. С этого момента заканчивается световая и начинается темновая фаза фотодинамической реакции. Деактивация метастабильного триплетного состояния протекает через взаимодействие с молекулярными структурами клетки. При этом возможно образование свободных радикалов ФС (тип I) или резонансный перенос энергии возбужденного триплетного состояния ФС на молекулярный кислород с образованием синглетного кислорода (тип II). Такой индуцированный ФС переход нетоксичного триплетного кислорода ($^3\text{O}_2$) в синглетный ($^1\text{O}_2$) и обуславливает цитотоксичное действие соединения. Находясь в возбужденном состоянии, кислород вступает в реакции с различными биологическими молекулами, окисляя их с образованием свободных радикалов и перекисей. В результате начинается каскад фотодинамических повреждений, приводящих к быстрой и селективной гибели клеток-мишеней. При этом химической трансформации ФС не происходит, и после передачи энергии возбуждения молекулярному кислороду его молекула возвращается в стабильное состояние, и весь цикл может быть запущен заново новым квантом света. После нескольких циклов поглощения ФС может деградировать и потерять способность запускать фотодинамическую реакцию. Этот эффект называется фотобликинг [12].

В опухолевой ткани ФС накапливается с наличием градиента концентрации «опухоль/норма», и цитотоксический эффект зависит от уровня его накопления и глубины проникновения света в ткань новообразования [13]. В настоящее время рассматриваются три основных механизма ФДТ-эффекта: прямое повреждение опухолевых клеток, разрушение сосудистой системы опухоли, элиминация новообразования с участием иммунных клеток (рис. 2). Реактивный синглетный

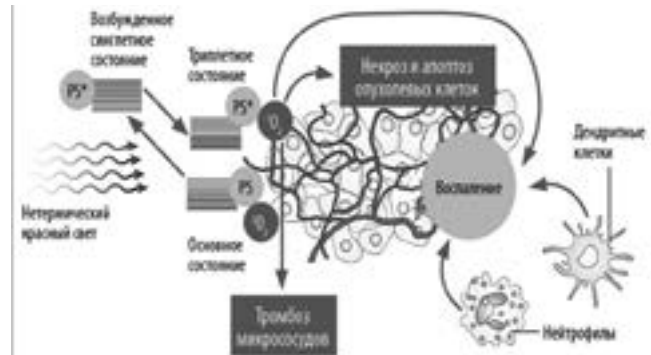


Рис. 2. Механизм действия ФС на опухоль при ФДТ [11]:

PS – photosensitizer (фотосенсибилизатор).

кислород может непосредственно разрушать клетки-мишени путем индукции некроза и/или апоптоза, а также вызывать разрушение сосудистой системы опухоли и местную воспалительную реакцию [14]. Последняя инициирует окклюзию сосудов и индуцирует цитотоксическую активность нейтрофилов и дендритных клеток с последующим развитием специфического иммунного ответа [15]. Таким образом, ФДТ сопровождается сложными воспалительными процессами, индуцирующими противоопухолевый иммунный ответ.

Отмечается, что от липофильных свойств ФС зависит вероятность клеточной гибели, для гидрофильных свойств она значительно ниже. Данный факт указывает на определяющую роль повреждений мембранных структур [16, 17]. Так, ФС, локализующиеся в митохондриях, по-видимому, вызывают гибель клеток в результате апоптоза, а локализующиеся на мембранах индуцируют некроз [18]. Повреждения плазматической мембраны возникают в течение нескольких минут после начала облучения. В отношении повреждения сосудистой системы патологического очага и окружающих тканей отмечается, что в первые минуты облучения в сосудах вследствие нарушения их проницаемости возникают стаз и тромбоз. Определенное влияние на результат ФДТ имеет повреждение сосудистой системы нормальной ткани, окружающей опухоль. Причем при воздействии ФС обнаруживается торможение развития иммунодефицитных состояний, улучшение микроциркуляции, активизация выведения холестерина из сосудов, нормализация гормонального обмена [19].

Классификация ФС с учетом химической структуры в зависимости от длины волны источника света была разработана А.Ю. Курочкиной и др. в 2010 г. [20] (табл.). В настоящее время в онкологической клинике широко используют сенсibilizатор хлорин Е6, основное преимущество которого заключается в том, что он активируется светом длинноволновой части спектра, который глубже проникает в ткани [2, 17].

Потенциальная специфичность ФДТ в отношении опухоли достигается за счет накопления/задержки ФС в области новообразования, облучаемой светом. Этот вариант усиления терапевтического эффекта дает серьезные преимущества перед другими методами лечения. Терапевтический потенциал ФДТ можно будет использовать полнее при повышении специфичности ФС

Таблица

Классификация ФС [20]

Группа ФС	Химический класс	Представители	Длина волны, нм
Тетрациклины	Антимикробные вещества	Доксициклин, хлортетрациклин	280–325
Сульфаниламиды		Сульфаниламид	
Производные нитрофурана		Фурагин, фуразолидон	
Фторхинолоны		Ципрофлоксацин, норфлоксацин	
Фурукумарины	Природные ФС	Псорален и его метоксипроизводное сантотоксин	300–380
Лекарственные экстракты на основе хлорофилла		Хлорофиллипт, настойка листьев эвкалипта, галенофиллипт	390–465, 650–690
Акридины	Красители (катионные азины)	Профлавин, акридиновый оранжевый, аминакридин, этакридин	400–500
Феназины		Нейтральный красный	500–550
Цианины	Макроциклические ФС	Пирвиниум, стилбазиум	500–600
Порфирины		Гематопорфирины, бензопорфирины	600–650
Периленквиноноид	Природные ФС	Гиперицин, экстракт <i>Hypocrella bambusae</i>	
Фенотиазины	Красители (катионные азины)	Метиленовый синий, толуидиновый синий	620–660
Хлоринсодержащие	Природные ФС	Хлорин Е6 (фотодитазин)	
Фталоцианины	Макроциклические ФС	Al-фталоцианин, силикон фталоцианин	660–700

и улучшении методик доставки света к поверхностям со сложной геометрией [5, 6]. С помощью ФДТ эффективно лечатся поверхностные новообразования и микроскопические остаточные опухоли после резекции при условии равномерного распределения ФС и кислорода в ткани-мишени. При ФДТ за счет повреждения эндотелия кровеносных сосудов нарушается кровоснабжение опухолевой ткани [21, 22]. Объем поражения зависит от глубины проникновения света, что ограничивает возможности метода. Для большинства комбинаций ФС эта величина лежит в диапазоне от нескольких миллиметров до одного сантиметра. При поверхностном воздействии ФДТ выигрывает по сравнению с радиотерапией, особенно если принять во внимание побочные эффекты последней. При облучении обширных поверхностей, таких как, например, плевра или брюшина, ФДТ оказывается предпочтительнее, в силу меньшего повреждения подлежащих тканей. Теоретически ФДТ идеальна для лечения заболеваний плевры, поскольку цитотоксический эффект будет проявляться только в самой серозной оболочке и в небольшом объеме подлежащих тканей (легкого или грудной стенки) [23].

К преимуществам ФДТ также относятся возможность амбулаторного проведения, низкий уровень болевых ощущений, легкость при формировании фигурных полей, возможность комбинации с другими методами лечения, отсутствие лимитирующих доз ФС и светового воздействия (и, как следствие, возможность многократного повторения процедуры), удобство применения при множественном поражении и лучшие косметические результаты. При фотодинамическом воздействии в ткани сохраняется структура коллагеновых волокон, что способствует формированию оптимальных рубцов. Этот вид терапии приводит к селективной деструкции опухоли, которая достигается за счет тропности и направленности

светового воздействия с минимальным повреждением окружающей ткани и отсутствием резистентности при неоднократном применении. При повторном приеме ФС отсутствует токсичность и мутагенность, что предполагает возможность многокурсового лечения. При ФДТ отмечается минимальная продолжительность процесса заживления послеоперационной раны без формирования эрозий и рубцов. Уникальные свойства метода позволяют однозначно определить его место в терапии рака. ФДТ с ФС стала эффективным терапевтическим вариантом лечения различных опухолей с помощью генерируемых светом цитотоксических активных форм кислорода для индукции апоптоза или некроза. Фотодинамическое воздействие сегодня сочетают с другими методами терапии, и когда хирургическая операция невозможна из-за тяжелых сопутствующих заболеваний или распространенности опухоли, его также используют как альтернативный метод лечения. При световом воздействии исключаются побочные эффекты химиотерапии (тошнота, рвота, стоматит, выпадение волос, угнетение кроветворения). Также ФДТ первичных и местно-распространенных опухолей позволяет улучшить контроль над локальными симптомами новообразования и снизить смертность (по сравнению с хирургическими вмешательствами и радиотерапией). К недостаткам метода относятся ограниченная глубина проникновения лазерного света (4–8 мм в зависимости от длины волны), отсутствие надежной доказательной базы, трудности планирования, дозиметрии и мониторинга из-за сложного взаимодействия фотонов с биотканью [24]. При массивных, инвазивных или глубоколежащих опухолях поверхностное облучение будет недостаточным для воздействия на всю толщу новообразования. ФДТ не показана пациентам, страдающим наследственной или приобретенной порфирией, повышенной кожной

фоточувствительностью и тяжелыми поражениями печени и почек. Существуют также особенности локализации и роста опухолей внутренних органов, при которых эндоскопическая ФДТ связана с высоким риском осложнений и должна применяться с большой осторожностью. Это касается распадающихся новообразований с образованием фистул, вовлечения в опухолевый процесс крупных сосудов [25].

Повысить эффективность ФДТ, а также устранить ее побочные эффекты возможно несколькими способами. Учитывая, что эффективному клиническому применению метода препятствуют проблемы доставки света через биологическую ткань, которая является оптически непрозрачной, используют оптические волокна для воздействия на глубине, но их несовместимость с имплантацией позволяет доставлять только одну дозу света за одну процедуру. Для решения данной проблемы разрабатываются новые беспроводные подходы к ФДТ использования миниатюрного (30 мг, 15 мм³) имплантируемого устройства и системы питания для доставки света. Терапевтическая эффективность этого подхода достигается путем активации хлорина Е6 (2,3-дигидропорфирина) через ткань толщиной более 3 см. Многократные контролируемые дозы облучения преодолевают ключевые клинические ограничения ФДТ [26].

За последнее десятилетие наблюдается значительное ускорение развития нанотехнологий, что позволяет сочетать известные ФС с наноматериалами, повышая эффективность светолечения. Использование наночастиц позволяет достичь целевого эффекта, ориентированного на специфические рецепторы, и, как следствие, повышает селективность терапии. Так, с целью усовершенствования ФДТ разрабатывают аптамеры для непосредственной доставки активных молекул в клетки-мишени. Показано, что конъюгирование хлорина Е6 с рецептором интерлейкина-6, связывающим РНК-аптамер, повышает эффективность ФДТ в отношении клеток, экспрессирующих этот рецептор. При световом облучении клетки-мишени избирательно уничтожаются, в то время как свободный хлорин Е6 не проявляет токсического эффекта. С помощью этого подхода была улучшена целевая специфичность хлорин Е6-опосредованной ФДТ. В будущем другие опухолеспецифичные аптамеры могут быть использованы для селективной локализации ФС в зоне интереса и повышения эффективности и специфичности светолечения при онкологических заболеваниях.

На настоящий момент в клиниках ряда стран разрешено применение при ФДТ производных гематопорфиринов (фотофрин, фотосан, фотогем) в рамках протоколов второй и третьей фаз клинических испытаний. В частности, в США, Канаде и странах Европы в рамках третьей фазы клинических испытаний разрешен фотофрин (порфирин натрия) при лечении эндобронхиального рака, рака пищевода, поверхностного рака мочевого пузыря. Причем в Японии одобрен ФС второго поколения с более низкой фоточувствительностью, чем фотофрин – лазерфрин (моно-*L*-аспартил хлор Е6). Клиническое применение лазерфрина с новым

диодным лазером продемонстрировало отличный противоопухолевый эффект и низкую фоточувствительность кожи. Также в Японии, США и многих других странах ФДТ считается одним из вариантов лечения рака легких стадий TisN0M0 и T1N0M0. Светолечение не отражается на функции легких и может сочетаться с химиотерапией. В рамках третьей фазы проводятся клинические исследования метода на ранних стадиях рака легких, пищевода, желудка, мочевого пузыря и шейки матки.

ФДТ может выполняться, как по радикальной, так и по паллиативной программам. В первом случае она показана больным ранними формами рака трахеобронхиального дерева, пищевода и желудка при высоком риске оперативного вмешательства или невозможности его выполнения по иным причинам. В частности, светолечение может быть методом выбора при мультицентричном центральном раке легкого, который за счет широкого применения фибробронхоскопии стал в последние годы диагностироваться на ранней стадии значительно чаще, чем ранее.

ФДТ считается перспективной альтернативой традиционным методам лечения рака. Тем не менее улучшение проникновения света *in vivo* и эффективности таргетирования опухолевых клеток остаются основными проблемами. Ведется разработка многофункциональных магнитных наночастиц, конъюгированных с ФС и молекулами, нацеленными на рак, с помощью простой модификации их поверхности. Так, для селективного воздействия на опухолевые клетки применяются магнитные наночастицы ядра Fe₃O₄, ковалентно связанные с хлорином Е6 и фолиевой кислотой. При облучении с длиной волны 660 нм такие наночастицы продемонстрировали биосовместимость и выраженный противоопухолевый эффект (через апоптоз клеток-мишеней). Воздействие подтверждено с помощью анализа транслокации плазматической мембраны, ядерной фрагментации, активности каспаз 3 и 7 в раковых клетках предстательной и молочной желез. Новый синтезированный ФС более подходит для ФДТ, чем хлорин Е6, из-за способности инициировать высокий квантовый выход синглетного кислорода из-за глубокого проникновения в силу длинноволновой полосы поглощения. Однако необходимы дальнейшие исследования *in vivo*, чтобы проверить описанные биологические эффекты для клинического применения [27].

Заключение

ФДТ заняла надлежащее место в системе противораковых лечебных воздействий, и ее использование имеет широкие перспективы. Дальнейшее развитие метода будет связано с синтезом новых ФС, характеризующихся избирательным накоплением в опухоли, выраженной способностью индукции синглетного кислорода, возбуждением на большей длине волны (для увеличения глубины проникновения) и меньшей стоимостью. Кроме того, необходима модернизация аппаратной базы для проведения дозиметрии, планирования и мониторинга ФДТ. Также этот метод лечения может широко

использоваться во многих областях медицины, а его применение будет расширено из-за уменьшения стоимости лазерного оборудования и снижения системной фоточувствительности, индуцируемой ФС.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Литература / References

1. Гейниц А.В., Сорокатый А.Е., Ягудаев Д.М., Трухманов Р.С. Фотодинамическая терапия. История создания метода и ее механизмы. *Лазерная медицина*. 2007;11(3):42–6. [Geinitz AV, Sorokaty AE, Yagudajev DM, Trukhmanov RS. Photodynamic therapy. The history and mechanisms of its action. *Laser medicine*. 2007;11(3):42–6 (In Russ).]
2. Шило Р.С., Батвинков Н.И. Фотодинамическая терапия заболеваний гепатобилиарной зоны. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2016;55(3):52–7. [Shilo RS, Batvinkov NI. Photodynamic therapy of hepatobiliary system diseases. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2016;55(3):52–7 (In Russ).]
3. Policard A. Etudes sur les aspects offerts par des tumeurs experimentales examinees a la lumiere de Wood. *CR Soc Biol*. 1924;91:1423–4.
4. Филоненко Е.В., Сарибекян Э.К., Иванова-Радкевич В.И. Возможности интраоперационной фотодинамической терапии в лечении местнораспространенного рака молочной железы. *Биомедицинская фотоника*. 2016;5(1):9–14. [Filonenko EV, Saribekyan EK, Ivanova-Radkevich VI. Capabilities of intraoperative photodynamic therapy for treatment of locally advanced breast cancer. *Biomedical Photonics*. 2016;5(1):9–14 (In Russ).]
5. Dougherty TJ, Kaufman JE, Goldfarb A. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors. *Cancer Res*. 1978;38:2628–35.
6. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbelik M, et al. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(12):889–905.
7. Jori G. Tumour photosensitizers: approaches to enhance the selectivity and efficiency of photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B, Biol*. 1996;36(2):87–93.
8. Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия – обоснование применения и возможности в онкологии. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. [Filonenko EV. Fluorescence diagnostics and photodynamic therapy: justification of applications and opportunities in oncology. *Photodynamic Therapy and Photodiagnosics*. 2014;1:3–7 (In Russ).]
9. Странадко Е.Ф. Основные этапы развития фотодинамической терапии в России. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. 2015;1(3):3–10. [Stranadko EF. Main stages of development of photodynamic therapy in Russia. *Photodynamic Therapy and Photodiagnosics*. 2015;1(3):3–10 (In Russ).]
10. Dai T, Fuchs BB, Coleman JJ, Prates RA, Astrakas C, St Denis TG, et al. Concepts and principles of photodynamic therapy as an alternative antifungal discovery platform. *Front Microbiol*. 2012;10(3):120. doi: 10.3389/fmicb.2012.00120
11. Girotti AW. Photodynamic lipid peroxidation in biological systems. *Photochem Photobiol*. 1990;51(4):497–509.
12. McCaughan Jr JS. Photodynamic therapy. *Drugs and Aging*. 1999;15(1):49–68.
13. Гамаюнов С.В., Гребенкина Е.В., Ермилина А.А., Каров В.А., König K., Корчагина К.С. и др. Флюоресцентный мониторинг фотодинамической терапии рака кожи в клинической практике. *Современные технологии в медицине*. [Gamayunov SV, Grebenkina EV, Ermilina AA, Karov VA, König K, Korchagina KS, et al. Fluorescent monitoring of photodynamic therapy for skin cancer in clinical practice. *Modern Technologies in Medicine*. 2015;7(2):75–83 (In Russ).]
14. Donohoe C, Senge MO, Arnaut LG, Gomes-da-Silva LC. Cell death in photodynamic therapy: From oxidative stress to anti-tumor immunity. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2019;1872(2):188308. doi: 10.1016/j.bbcan.2019.07.003
15. Castano AP, Mroz P, Hamblin MR. Photodynamic therapy and anti-tumor immunity. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(7):535–45.
16. Церковский Д.А., Истомин Ю.П. Фотодинамическая терапия: основные механизмы повреждения опухоли. *Онкологический журнал*. 2016;10(3):94–105. [Tzerkovsky DA, Istomin YuP. Photodynamic therapy: basic mechanisms of tumor destruction. *Journal of Oncology*. 2016;10(3):94–105 (In Russ).]
17. Тулаева Л.А., Потапов Г.П. Синтез и свойства водорастворимых производных хлорина е6. *Химия растительного сырья*. 2002;2:85–8. [Tulaeva LA, Potapov GP. Synthesis and properties of water-soluble derivatives of e6 chloride. *Chemistry of Plant Raw Materials*. 2002;2:85–8 (In Russ).]
18. Узденский А.Б. Биофизические аспекты фотодинамической терапии. *Биофизика*. 2016;61(3):547–57. [Uzdensky AV. Biophysical aspects of photodynamic therapy. *Biophysic*. 2016;61(3):547–57 (In Russ).]
19. Корчагина К.С., Гамаюнов С.В., Воропаева Л.А., Шахова Н.М. Патоморфологические изменения тканей после проведения ФДТ. *Поволжский онкологический вестник*. 2017;30(3):64–8. [Korchagina KS, Gamayunov SV, Voropaeva LA, Shakhova NM. Pathomorphological changes in tissues after PDT. *Oncology Bulletin of the Volga*. 2017;30(3):64–8 (In Russ).]
20. Курочкина А.Ю., Плавский В.Ю., Юдина Н.А. Классификация фотосенсибилизаторов антимикробной фотодинамической терапии заболеваний периодонта. *Медицинский журнал*. 2010;32(2):131–3. [Kurochkina AYU, Plavsky VYu, Yudina NA. Classification of photosensitizers for antimicrobial photodynamic therapy of periodontal diseases. *Medical Journal*. 2010;32(2):131–3 (In Russ).]
21. Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR. Mechanisms in photodynamic therapy: Part three – photosensitizer pharmacokinetics, biodistribution, tumor localization and modes of tumor destruction. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2005;2(2):91–106.
22. Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR. Mechanisms in photodynamic therapy: Part two – cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2005;2(1):1–23.
23. Акопов А.Л., Казаков Н.В., Русанов А.А., Карлсон А. Механизмы фотодинамического воздействия при лечении онкологических больных. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. 2015;2:9–16. [Akovov AL, Kazakov NV, Rusanov AA, Karlson A. The mechanisms of photodynamic action for treating of cancer patients. *Photodynamic Therapy and Photodiagnosics*. 2015;2:9–16 (In Russ).]
24. Каплан М.А., Капинус В.Н., Попучиев В.В., Романко Ю.С., Ярославцева-Исаева Е.В., Спиченкова И.С. и др. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы. *Радиация и риск*. 2013;22(3):115–23. [Kaplan MA, Kapinus VN, Popuchiev VV, Romanko YuS, Yaroslavtseva-Isaeva EV, Spichenkva IS, et al. Photodynamic therapy: Results and prospects. *Radiation and Risk*. 2013;22(3):115–23 (In Russ).]
25. Гельфонд М.Л. Фотодинамическая терапия в онкологии. *Практическая онкология*. 2007;8(4):204–10. [Gelfond ML. Photodynamic therapy in oncology. *Practical Oncology*. 2007;8(4):204–10 (In Russ).]
26. Чан Тхи Хай Иен, Раменская Г.В., Оборотова Н.А. Фотосенсибилизаторы хлоринового ряда в ФДТ опухолей. *Российский биотерапевтический журнал*. 2009;8(4):99–104. [Tran Thi Hai Yen, Ramenskaya GV, Oborotova NA. Chlorin derivatives in cancer photodynamic therapy. *Russian Journal of Biotherapy*. 2009;8(4):99–104 (In Russ).]
27. Kyong-Hoon Choi, Ki Chang Nam, Guangsup Cho, Jin-Seung Jung, Bong Joo Park. Enhanced photodynamic anticancer activities of multifunctional magnetic nanoparticles (Fe₃O₄) conjugated with chlorin e6 and folic acid in prostate and breast cancer cells. *Nanomaterials*. 2018;722(8):1–10.