

# ЗНАЧЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ ВЫЦВЕТЕНИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА ДЛЯ ОЦЕНКИ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ НА ФОТОИНДУЦИРОВАННЫЙ ГЕМОЛИЗ

Л.В. Галебская<sup>1</sup>, И.Л. Соловцова<sup>1</sup>, Е.Б. Мирошникова<sup>1</sup>, И.А. Михайлова<sup>1,2</sup>, М.Е. Сушкин<sup>1</sup>, А. В. Разумный<sup>1</sup>, А.В. Бабина<sup>1</sup>, В.А. Фомина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

## Резюме

Исследовано влияние трех лекарственных препаратов на фотоиндуцированный гемолиз (облучение светодиодом 653 нм) взвеси эритроцитов человека в присутствии фотосенсибилизатора радахлорин, а также на квантовый выход фотовыцветания радахлорина. Оба процесса опосредованы генерацией активных форм кислорода, поэтому могут быть объектами регуляции антиоксидантами и прооксидантами. Используемый в качестве антиоксиданта и мембранопротектора пиридиновый препарат мексидол (действующее начало – 3-окси-6-метил-2-этилпиридина сукцинат) в концентрации 152 мкМ и аминазин (действующее начало – хлорпромазин) в концентрации 70 мкМ многократно ускоряли фотоиндуцированный гемолиз. При этом только мексидол в несколько раз увеличивал квантовый выход выцветания радахлорина. Полученные данные свидетельствуют о прямом прооксидантном действии мексидола, но не аминазина, который ускорял фотоиндуцированный гемолиз иным механизмом. Пиридиновый препарат никотиновая кислота, испытанный в эквимолярной мексидолу концентрации не оказывал влияния ни на скорость фотоиндуцированного гемолиза, ни на квантовый выход выцветания радахлорина. Проведенное исследование демонстрирует возможность использования регистрации фотовыцветания фотосенсибилизатора для выявления прооксидантов прямого действия.

**Ключевые слова:** фотоиндуцированный гемолиз, фотовыцветание, квантовый выход, прооксидант.

**Для цитирования:** Галебская Л.В., Соловцова И.Л., Мирошникова Е.Б., Михайлова И.А., Сушкин М.Е., Разумный А. В., Бабина А.В., Фомина В.А. Значение регистрации выцветания фотосенсибилизатора для оценки механизма действия препаратов на фотоиндуцированный гемолиз // Biomedical Photonics. – 2017. – Т. 6, № 3. – С. 33–38.

**Контакты:** Соловцова И.Л., e-mail: irina\_solovtsova@mail.ru

## THE IMPORTANCE OF A PHOTOSENSITIZER BLEACHING REGISTRATION FOR THE EVALUATION OF MECHANISM OF PREPARATION ACTION ON THE PHOTO-INDUCED HEMOLYSIS

Galebskaya L.V.<sup>1</sup>, Solovtsova I.L.<sup>1,2</sup>, Miroshnikova E.B.<sup>1</sup>, Mikhailova I.A.<sup>1</sup>, Sushkin M.E.<sup>1</sup>, Razumny A.V.<sup>1</sup>, Babina A.V.<sup>1</sup>, Fomina V.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, L'va Tolstogo str. 6-8 Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Department of Medical Physics Peter the Great St.Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

The influence of three pharmaceutical preparations on photo-induced lysis (irradiation with light-emitting diode of 653 nm) of human erythrocytes in the presence of photosensitizer radachlorin and also on the quantum yield of radachlorin photobleaching was studied. Both processes are mediated by singlet oxygen generation and therefore can become a target for antioxidant or prooxidant regulation. The pyridine preparation mexidol (action principle – 3-hydroxy-6-methyl-2-ethylpyridine succinate) in concentration of 152 μM used as an antioxidant and a membrane protector and aminazine (action principle – chlorpromazine) in concentration of 70 μM many times accelerated manifold the photo-induced hemolysis. However only mexidol increased the quantum yield of radachlorin photobleaching in many times. The obtained data showed the direct prooxidant action of mexidol, but not aminazine that accelerated a photo-induced hemolysis due to other mechanism. A pyridine preparation nicotinic acid tested in equimolar to mexidol concentration, failed to influence both the velocity of the photo-induced hemolysis and the quantum yield of radachlorin photobleaching. Our study shows the possible use of a photobleaching tests for detection of the direct prooxidant action.

**Key words:** photo-induced hemolysis, quantum yield, photobleaching, prooxidant.

**For citations:** Galebskaya L.V., Solovtsova I.L., Miroshnikova E.B., Mikhailova I.A., Sushkin M.E., Razumny A.V., Babina A.V., Fomina V.A. The importance of a photosensitizer bleaching registration for the evaluation of mechanism of preparation action on the photo-induced hemolysis, *Biomedical Photonics*, 2017, T. 6, No. 2, pp. 33–38 (in Russian).

**Contacts:** Solovtsova I.L., e-mail: irina\_solovtsova@mail.ru

## Введение

Фотодинамическая терапия (ФДТ) находит все большее применение в онкологии [1–2], лечении неопухолевых заболеваний [3], а также для противовирусной обработки препаратов крови [4]. Фотоиндуцированное повреждение клеток или вирусов требует подбора эффективных фотосенсибилизаторов (ФС), селективных в отношении объекта воздействия и обладающих достаточным квантовым выходом синглетного кислорода при облучении. Препараты хлорина  $e_6$  отвечают этим требованиям [5] и хорошо зарекомендовали себя в клинической практике [6–7].

Хлориновые ФС имеют максимумы поглощения в длинноволновой области спектра видимого света, их действие опосредуется генерацией синглетного кислорода, выход которого зависит от микроокружения препарата [5, 8]. Несмотря на вовлеченность синглетного кислорода в механизм фотодинамического эффекта, широко используемый тушитель синглетного кислорода азид натрия не влияет на самовыцветание моноаспартил-L-хлорина  $e_6$ , а препарат метранидазол в 2–4 раза увеличивает квантовый выход выцветания этого ФС [9]. Нами было обнаружено ускорение фотоиндуцированного лизиса эритроцитов человека под действием мексидола, который позиционируется в качестве антиоксиданта [10].

Целью настоящей работы явилось сравнение действия трех лекарственных препаратов на фотоиндуцированный гемолиз и квантовый выход выцветания ФС радахлорин (ООО «РАДА-ФАРМА», Россия), основным компонентом которого является хлорин  $e_6$ . Лекарственные препараты были выбраны исходя из того, что мексидол, как нами было установлено ранее, по неизвестному механизму ускорял фотоиндуцированный гемолиз, никотиновая кислота, подобно мексидолу, относится к пиридинам, а аминазин, помимо своих специфических эффектов, является ингибитором фосфолипазы A2 [11], а значит блокирует антиоксидантную систему эритроцита.

## Материал и методы

### Лекарственные препараты

Мексидол (ООО «Фармасофт»; действующее начало – 3-окси-6-метил-2-этилпиридина сукцинат; раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мг/мл).

Никотиновая кислота (ОАО «Дальхимфарм»; раствор для инъекций, 10 мг/мл).

Аминазин (ОАО «Новосибхимфарм»; действующее начало – 2-хлор-10-[3-(диметиламинопропил)] фенотиазина гидрохлорид; раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 25 мг/мл).

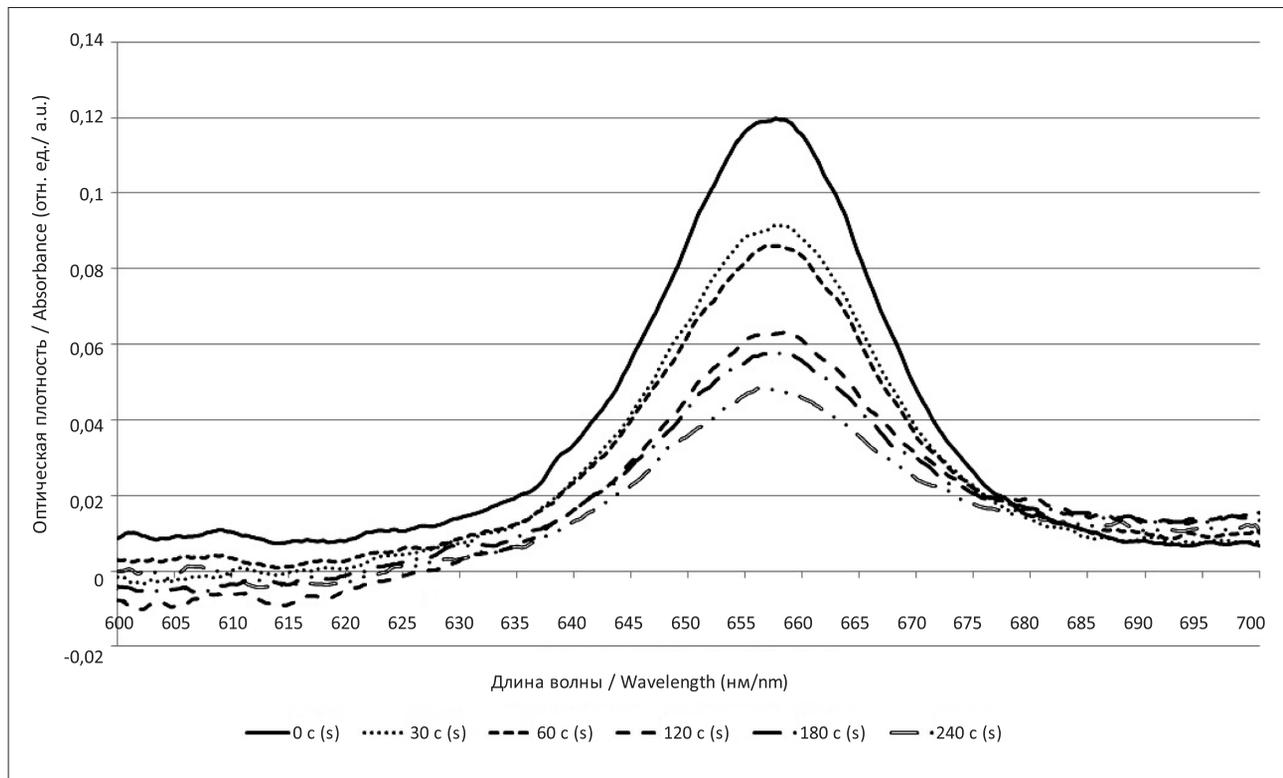
Радахлорин (ООО «РАДА-ФАРМА», Россия, регистрационное удостоверение №ЛС-001868 от 16.12.2011, 0,35%-й раствор для внутривенного введения; основной компонент – хлорин  $e_6$  или (7S,8S)-13-винил-5-(карбоксиметил)-7-(2-карбоксиэтил)-2,8,12,17-тетраметил-18-этил-7Н,8Н-порфирин-3-карбоновая кислота).

### Определение квантового выхода выцветания радахлорина

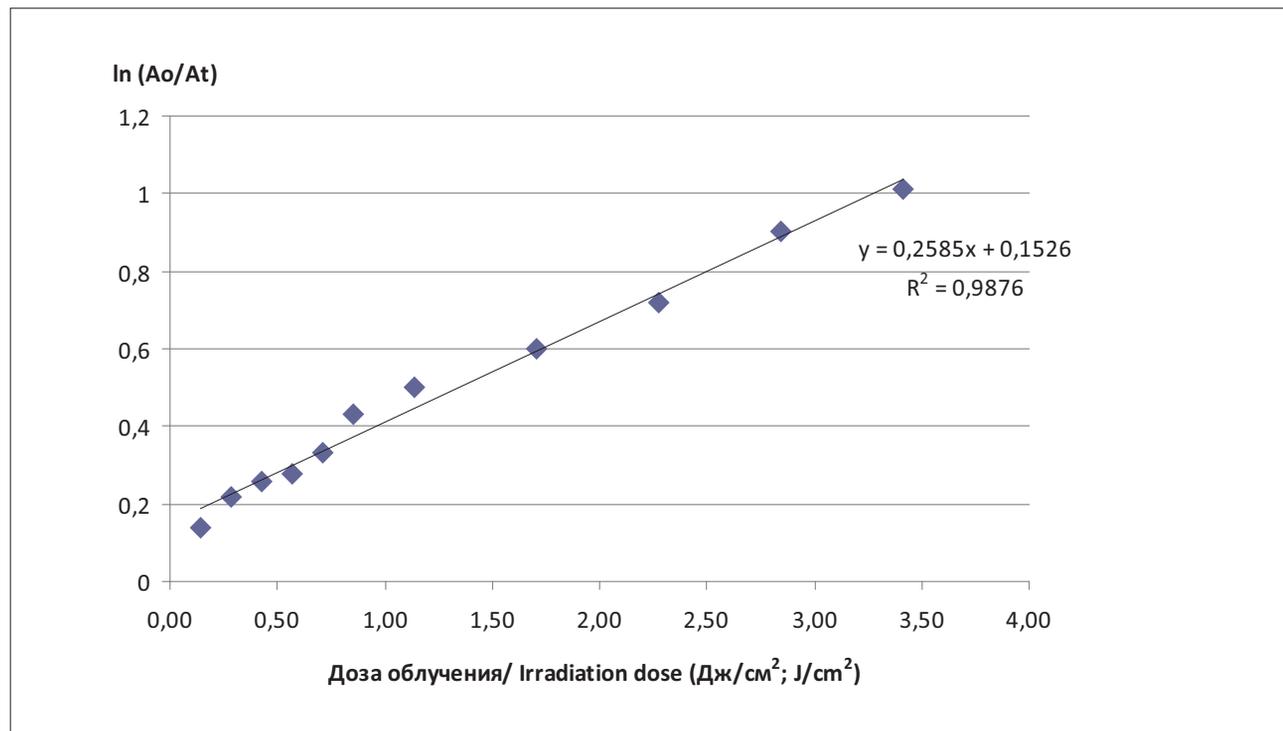
Квантовый выход выцветания радахлорина определяли по методике, описанной в работе J. Ana Paula и соавт. в 2004 г. [12]. Для регистрации выцветания ФС инкубационную смесь объемом 0,8 мл, содержащую 0,02 мл раствора радахлорина, 0,68 мл вероналово-мединалового буфера (рН 7,4) и 0,1 мл физиологического раствора, помещали в экранированную кювету и подвергали облучению (красный светодиод 653 нм, выходная мощность – 9 мВт, плотность энергии лазерного облучения – от 0,14 до 3,41 Дж/см<sup>2</sup>). Конечная концентрация радахлорина составляла 6,25 мкг/мл (7,52 мкМ). После облучения снимали спектр радахлорина (600–700 нм) с помощью спектрофотометра СФ-2000 (ЛОМО, СПб, Россия) (рис. 1). Измеряли высоту «красного» пика ФС ( $A_i$ ). Рассчитывали отношение  $A_0/A_i$ , где  $A_0$  – величина «красного пика» радахлорина без облучения. Строили график зависимости величины  $\ln(A_0/A_i)$  от дозы облучения и определяли тангенс угла наклона полученной кривой (рис. 2).

Квантовый выход фотовыцветания ( $\phi_{Ph}$ ) радахлорина определяли как отношение между числом молей выцветшего за определенное время радахлорина ( $n_{PX}^t$ ) и числом фотонов, поглощенных 1 молем радахлорина за этот же промежуток времени ( $n_{Ph}^t$ ) по формуле:

$$\phi_{Ph} = \frac{n_{PX}^t}{n_{Ph}^t}$$



**Рис. 1.** Спектры поглощения радахлорина (6,25 мкг/мл) в медиалово-вероналовом буфере (рН 7,4) без облучения и через различные интервалы времени (от 30 до 240 с) после облучения (653 нм, выходная мощность – 9 мВт)  
**Fig. 1.** Spectra of radachlorin (6.25 µg/ml) absorption in Veronal-Medinalum buffer (pH 7.4) with no irradiation and after different time intervals (from 30 to 240 sec) after irradiation (635 nm, output power – 9 mW)



**Рис. 2.** График зависимости степени выцветания радахлорина (6,25 мкг/мл) по величине  $\ln(A_0/A_t)$  от дозы облучения светодиодом (653 нм, выходная мощность – 9 мВт).  $A_0$  и  $A_t$  – оптическая плотность раствора радахлорина при 658 нм до и после облучения, соответственно  
**Fig. 2.** Diagram of dependence of radachlorin's bleaching rate (6.25 µg/ml) by  $\ln(A_0/A_t)$  on light dose from light-emitted diode (635 nm, output power – 9 mW).  $A_0$  and  $A_t$  – optical density of radachlorin solution for 658 nm prior to and after irradiation, respectively

Количество молей выцветшего радахлорина ( $n_{PX}^t$ ) рассчитывали по формуле:

$$n_{PX}^t = \left[ \frac{A_0 - A_t}{\varepsilon \cdot L} \right] V_s,$$

где ( $A_0 - A_t$ ) – разность между оптическими плотностями радахлорина при 658 нм до и после облучения (см. рис. 1);  $\varepsilon$  – молярный коэффициент экстинкции радахлорина при 658 нм (в моль<sup>-1</sup>·л·см<sup>-1</sup>);  $L$  – длина оптического пути (в см);  $V_s$  – объем пробы (в л).

Число фотонов, абсорбированных пробой ( $N_{Ph}^t$ ), может быть вычислено путем деления величины световой энергии, поглощенной пробой за время  $t$  ( $I_{abs}^t$ ), на энергию 1 Э фотонов данной длины волны облучения (653 нм) (3):

$$N_{Ph}^t = \frac{I_{abs}^t}{N_A \cdot h\nu} = \frac{I_{abs}^t \cdot \lambda}{N_A \cdot hc} \quad (3)$$

Где  $N_A$  – число Авогадро,  $\nu$  – частота,  $\lambda$  – длина волны облучения,  $h$  – постоянная Планка,  $c$  – скорость света в вакууме.

Величину  $I_{abs}^t$  определяли по формуле:

$$I_{abs}^t = I_0 \int_0^t [1 - 10^{-A_0} e^{-kt}] dt \quad (4)$$

где  $I_0$  – энергия, поглощаемая в единицу времени (в Дж/с),  $k$  – константа скорости выцветания (в с<sup>-1</sup>), равная тангенсу угла наклона прямой аппроксимации, представленной на рис. 2.

Для упрощения формулы определения  $\phi_{Ph}$ , использовали величину потока фотонов ( $N_{Ph}^t$ ), определяемую по формуле:

$$N_{Ph}^t = \frac{I_0 \cdot \lambda}{N_A \cdot hc} \quad (5)$$

Квантовый выход фотовыцветания радахлорина определяли по формуле:

$$\phi_{Ph} = \frac{(A_0 - A_t) \cdot V_s}{\varepsilon L N_{Ph}^t \int_0^t [1 - 10^{-A_0} e^{-kt}] dt}$$

Для оценки влияния лекарственных препаратов на квантовый выход выцветания радахлорина в инкубационную смесь вместо 0,1 мл физиологического раствора добавляли 0,1 мл раствора препарата, приготовленного на физиологическом растворе.

#### Метод регистрации фотоиндуцированного лизиса эритроцитов человека

Эритроциты, полученные из циратной крови здоровых доноров путем центрифугирования при 1500 об/мин в течение 10 мин, трижды отмывали физиологическим раствором. Готовили стандартную взвесь клеток в 5 мМ вероналово-мединаловом буфере (рН 7,4), оптическая плотность которой после

разведения ее в 8 раз буферным раствором составляла  $0,560 \pm 0,020$  при 750 нм.

Влияние лекарственных препаратов на фотоиндуцированный гемолиз регистрировали с помощью устройства для исследования фотоиндуцированного цитолиза [13]. В экранированной кювете с длиной оптического слоя 5 мм готовили инкубационную смесь, содержащую 0,1 мл стандартной взвеси эритроцитов, 0,58 мл вероналово-мединалового буферного раствора (рН 7,4), 0,1 мл физиологического раствора (контроль) или раствора фармакологического препарата в физиологическом растворе (опыт) и 0,02 мл радахлорина. Конечная концентрация радахлорина в пробе составляла 6,25 мкг/мл (7,52 мкМ). Инкубационную смесь, общим объемом 0,8 мл, облучали источником монохроматического света (красный светодиод 653 нм, выходная мощность – 9 мВт, доза облучения – 1,15–2,0 Дж/см<sup>2</sup>). После завершения облучения регистрировали снижение оптической плотности раствора при 750 нм. По регистрируемой гемолитической кривой, имеющей плавный S-образный характер, с помощью программного обеспечения СФ-2000 определяли  $T_{50}$  – время от завершения облучения до лизиса 50% эритроцитов инкубационной смеси [5]. Величина  $T_{50}$  находится в обратной зависимости от скорости гемолитического процесса.

Статистическую обработку данных осуществляли методом непараметрического дисперсионного анализа с помощью программы SAS Enterprise Guide 6.1. Достоверность различий оценивали по парному t-критерию Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

Результаты влияния исследованных препаратов на фотоиндуцированный лизис эритроцитов человека представлены в табл. 1. Мексидол в 4–5 раз ускорял радахлорин-зависимый фотогемолиз. В контролях (в темноте или без добавления фотосенсибилизатора) сам препарат не оказывал гемолитического действия. Еще более сильным (в 8–11 раз) было ускорение фотоиндуцированного гемолиза под действием амиनाзина. Никотиновая кислота не влияла на фотоиндуцированный лизис эритроцитов человека.

Для установления механизма действия препаратов нами были определены величины квантового выхода выцветания радахлорина в отсутствие и в присутствии лекарственных препаратов. Полученная величина квантового выхода выцветания радахлорина в водной среде была близка данным литературы [14].

Результаты влияния исследованных препаратов на квантовый выход фотовыцветания представлены в табл. 2.

**Таблица 1**

Влияние фармакологических препаратов на величину  $T_{50}$  фотоиндуцированного лизиса эритроцитов человека (фотосенсибилизатор радахлорин (6,25 мкг/мл), источник монохроматического света – красный светодиод (653 нм), n = 6-8)

**Table 1**

Influence of pharmaceutical preparations on the value of  $T_{50}$  of human erythrocytes photo-induced lysis (photosensitizer radachlorin (6.25 µg/ml), the source of monochromatic light – red light-emitting diode (653 nm), n = 6-8)

Препарат Preparation	Концентрация активного компонента Concentration of active component	$T_{50}$ (в % к контролю) $M \pm m$ $T_{50}$ (% of control one) $M \pm m$	Достоверность Significance
Мексидол Mexidol	3,9 мкг/мл (152 мкМ) 3.9 µg/ml (152 µm)	22±14	p<0,0001
Никотиновая кислота Nicotinic acid	10,5 мкг/мл (152 мкМ) 10.5 µg/ml (152 µm)	100±18	Недостаточно Not evident
Аминазин Aminazine	25 мкг/мл (70 мкМ) 25 µg/ml (70 µm)	11±5	p<0,0001

**Таблица 2**

Влияние лекарственных препаратов на квантовый выход фотовыцветания (фотосенсибилизатор радахлорин (6,25 мкг/мл), источник монохроматического света – красный светодиод (653 нм), n = 6)

**Table 2**

Influence of pharmaceutical preparations on the quantum yield of photo-bleaching ((photosensitizer radachlorin (6.25 µg/ml), the source of monochromatic light – red light-emitting diode (653 nm), n = 6)

Препарат Preparation	Концентрация активного компонента Concentration of active component	Квантовый выход $M \pm m$ Quantum yield $M \pm m$	Достоверность Significance
Контроль Control	-	0,000414±0,000037	-
Мексидол Mexidol	3,9 мкг/мл (152 мкМ) 3.9 µg/ml (152 µm)	0,001321±0,000131	p<0,0001
Никотиновая кислота Nicotinic acid	10,5 мкг/мл (152 мкМ) 10.5 µg/ml (152 µm)	0,000374±0,000027	Недостаточно Not evident
Аминазин Aminazine	25 мкг/мл (70 мкМ) 25 µg/ml (70 µm)	0,000427±0,000022	Недостаточно Not evident

По данным табл. 2 видно, что из трех исследованных препаратов только Мексидол оказывал влияние на выцветание радахлорина. Препарат значительно (в 3–4 раза) увеличивал квантовый выход выцветания фотосенсибилизатора, который, как это было доказано экспериментально [15], отражает квантовый выход синглетного кислорода. Механизм изменения свойств радахлорина в присутствии мексидола может быть связан с образованием комплекса между фотосенсибилизатором и пиридиновой частью мексидола (3-окси-6-метил-2-этилпиридин). В работе Н. Weitman [16] описано увеличение генерации синглетного кислорода под действием незамещенного пиридина, правда, в отношении Mg-тетрабензопорфирина,

который образовывал комплекс с одной или двумя молекулами пиридина. Отсутствие металла в структуре хлорина  $e_6$  делает менее вероятным образование такого комплекса.

### Заключение

Таким образом, даже без установления механизма действия препарата можно утверждать, что мексидол ускоряет фотоиндуцированный лизис эритроцитов путем прямого прооксидантного действия. Обнаруженный факт свидетельствует о необходимости соблюдать осторожность в назначении мексидола пациентам, подвергающимся фотодинамическому воздействию.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Dolmans D.E., Fukumura D., Jain R.K. Photodynamic therapy for cancer // *Nature Reviews Cancer*. – 2003. – Vol. 3(5). – P. 380-387.
2. Филоненко Е.В. История развития флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии и их возможности в онкологии // *Российский химический журнал*. – 2013. – Т. LVII, № 2, вып. 1. – С. 5-9.
3. Reinhard A., Sandborn W.J., Melhem H., et al. Photodynamic therapy as a new treatment modality for inflammatory and infectious conditions // *Expert Review of Clinical Immunology*. – 2015. – Vol. 11(5). – P. 637-657.
4. Wagner S.J., Skripchenko A., Thompson-Montgomery D., et al. Use of a red cell band 3-ligand/antioxidant to improve red cell storage properties following virucidal phototreatment with chalcogenoxanthylum photosensitizers // *Photochem. Photobiol.* – 2006. – Vol. 82(6). – P. 1595-1600.
5. Пархоц М.В., Галиевский В.А., Сташевский А.С. и др. Динамика и эффективность фотосенсибилизированного образования синглетного кислорода хлорином е6: влияние рН раствора и поливинилпирролидона // *Оптика и спектроскопия*. – 2009. – Т. 107, № 6. – С. 1026-1032.
6. Филоненко Е.В., Блисева А.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия с препаратом радахлорин при базально-клеточном раке кожи. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2012. – 10 с.
7. Торчинов А.М., Умаханова М.М., Дуванский Р.А., Садуллаева Э.Т. Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизаторами хлороинового ряда в лечении дисплазии шейки матки // *Лазерная медицина*. – 2015. – Т. 19, № 1. – С. 29-32.
8. Shubhajit P., Paul W.S.H., Lai W.C. Optimization in Solvent Selection for Chlorin e6 in Photodynamic Therapy // *Journal of Fluorescence*. – 2013. – Vol. 23(2). – P. 283-291.
9. Spikes J.D., Bommer J.C. Photobleaching of mono-L-aspartyl chlorin e6 (NPe6): a candidate sensitizer for the photodynamic therapy of tumors // *Photochem. Photobiol.* – 1993. – Vol. 58(3). – P. 346-350.
10. Галебская Л.В., Соловцова И.Л., Мирошникова Е.Б. и др. Парадоксальный эффект антиоксиданта в системе фотоиндуцированного гемолиза // *Вестник СПбГУ. Медицина*. – 2016. – Т. 11, № 3. – С. 95-102.
11. Lindahl M., Tagesson C. Selective inhibition of group II phospholipase A2 by quercetin // *Inflammation*. – 1993. – Vol. 17(5). – P. 573-582.
12. Maestrin A.P., Ribeiro A.O., Tedesco A.C., et al. A novel chlorin derivative of Meso-tris(pentafluorophenyl)-4-pyridylporphyrin: synthesis, photophysics and photochemical properties // *J. Braz. Chem. Soc.* – 2004. – Vol. 15(6). – P. 923-930.
13. Мажуль В.М., Слепцов Н.Д., Конев С.В. и др. Устройство для исследования фотоиндуцированного цитолиза // *Пат. России на полезную модель 114157*, 2012.
14. Bonnett R., Martinez G. Photobleaching of sensitizers of used in photodynamic therapy // *Tetrahedron*. – 2001. – Vol. 57. – P. 9513-9547.
15. Bonacin J.A., Engelmann F. M., Severino D., et al. Singlet oxygen quantum yields ( $\Phi\Delta$ ) in water using beetroot extract and an array of LEDs // *J. Brazil. Chem. Soc.* – 2009. – Vol. 20(1). – P. 31-36.
16. Weitman H., Shatz S., Ehrenberg B. Complexation of Mg-tetrabenzoporphyrin with pyridine enhances singlet oxygen generation and affects its partitioning into apolar microenvironments // *J. Photochem. Photobiol. A: Chemistry*. – 2009. – Vol. 203(1). – P. 7-12.

## REFERENCES

1. Dolmans D.E., Fukumura D., Jain R.K. Photodynamic therapy for cancer, *Nature Reviews Cancer*, 2003, Vol. 3(5), pp. 380-387.
2. Filonenko E.V. The main steps of development of fluorescent diagnosis and photodynamic therapy and its possibilities in oncology, *Rossiiskii khimicheskii zhurnal*, 2013, Vol. LVII, No. 2, Is. 1, pp. 5-9.
3. Reinhard A., Sandborn W.J., Melhem H., Bolotine L., Chamailard M., Peyrin-Biroulet L. Photodynamic therapy as a new treatment modality for inflammatory and infectious conditions, *Expert Review of Clinical Immunology*, 2015, Vol. 11(5), pp. 637-657.
4. Wagner S.J., Skripchenko A., Thompson-Montgomery D., Awatefe H., Donnelly D.J., Detty M.R. Use of a red cell band 3-ligand/antioxidant to improve red cell storage properties following virucidal phototreatment with chalcogenoxanthylum photosensitizers, *Photochem. Photobiol.*, 2006, Vol. 82(6), pp. 1595-1600.
5. Parkhots M.V., Galievskii V.A., Stashevskii A.S., Trukhacheva T.V., Dzhagarov B.M. Dynamics and efficacy of photosensitized production of singlet oxygen by chlorine e6: influence of solution pH and polyvinyl pyrrolidone, *Optika i spektroskopiya*, 2009, Vol. 107, No. 6, pp. 1026-1032.
6. Filonenko E.V., Bliseeva A.V. *Flyuoresstentnaya diagnostika i fotodinamicheskaya terapiya s preparatom radakhlorin pri bazal'no-kletochnom rake kozhi* [Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy with agent radachlorine for basal cell skin cancer]. Moscow, MNIIOI im. P.A.Gertsena Publ., 2012. 10 p.
7. Torchinov A.M., Umakhanova M.M., Duvanskii R.A., Sadullaeva E.T. Photodynamic therapy with photosensitizers of chlorine raw for treating uterine cervix dysplasia, *Lazernaya meditsina*, 2015, Vol. 19, No. 1, pp. 29-32.
8. Shubhajit P., Paul W.S.H., Lai W.C. Optimization in Solvent Selection for Chlorin e6 in Photodynamic Therapy, *Journal of Fluorescence*, 2013, Vol. 23(2), pp. 283-291.
9. Spikes J.D., Bommer J.C. Photobleaching of mono-L-aspartyl chlorin e6 (NPe6): a candidate sensitizer for the photodynamic therapy of tumors, *Photochem. Photobiol.*, 1993, Vol. 58(3), pp. 346-350.
10. Galebskaya L.V., Solovtsova I.L., Miroshnikova E.B., Sushkin M.A., Razumnyi A.V. Paradoxical effects of antioxidant action in the photohaemolysis system, *Bestnik SPbGU. Meditsina*, 2016, Vol. 11, No. 3, pp. 95-102.
11. Lindahl M., Tagesson C. Selective inhibition of group II phospholipase A2 by quercetin, *Inflammation*, 1993, Vol. 17(5), pp. 573-582.
12. Maestrin A.P., Ribeiro A.O., Tedesco A.C., Neri C.R., Vinhaido F.S., Serra O.A., Martin P.R., Yamamoto Y., Silva A.M., Tom A.C., Neves M.G., Cavaleiro J.A. A novel chlorin derivative of Meso-tris(pentafluorophenyl)-4-pyridylporphyrin: synthesis, photophysics and photochemical properties, *J. Braz. Chem. Soc.*, 2004, Vol. 15(6), pp. 923-930.
13. Mazhul' V.M., Sleptsov N.D., Konev S.V., Mokhort V.A., Strotskii A.V., Grigorovich N.A. Device for the photo-induced cytotoxicity registration. Pat. RF na poleznyuyu model' No. 114157, 2012.
14. Bonnett R., Martinez G. Photobleaching of sensitizers of used in photodynamic therapy, *Tetrahedron*, 2001, Vol. 57, pp. 9513-9547.
15. Bonacin J.A., Engelmann F. M., Severino D., Toma H.E., Baptista M.S. Singlet oxygen quantum yields ( $\Phi\Delta$ ) in water using beetroot extract and an array of LEDs, *J. Brazil. Chem. Soc.*, 2009, Vol. 20(1), pp. 31-36.
16. Weitman H., Shatz S., Ehrenberg B. Complexation of Mg-tetrabenzoporphyrin with pyridine enhances singlet oxygen generation and affects its partitioning into apolar microenvironments, *J. Photochem. Photobiol. A: Chemistry*, 2009, Vol. 203(1), pp. 7-12.