

Для цитирования: Решетов И.В., Коренев С.В., Романко Ю.С. Формы гибели клеток и мишени при фотодинамической терапии. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(5): 149–154. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-149-154

For citation: 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): 149–154. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-149-154

## ФОРМЫ ГИБЕЛИ КЛЕТОК И МИШЕНИ ПРИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

И.В. Решетов<sup>1,2,3</sup>, С.В. Коренев<sup>4</sup>, Ю.С. Романко<sup>1,2</sup>

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России, г. Москва, Россия<sup>1</sup>

Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Россия. E-mail: ad\_astrum2000@mail.ru<sup>1</sup>

Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр  
специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального  
медико-биологического агентства», г. Москва, Россия<sup>2</sup>

Россия, 125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, 91<sup>2</sup>

ЧОУВО «Московский университет им. С.Ю. Витте», г. Москва, Россия<sup>3</sup>

Россия, 115432, г. Москва, 2-й Кожуховский проезд, 12/1<sup>3</sup>

ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», г. Калининград, Россия<sup>4</sup>

Россия, 236016, г. Калининград, ул. А. Невского, 14<sup>4</sup>

### Аннотация

**Цель исследования** – изучить результаты наиболее значимых исследований, посвященных оценке форм гибели опухолевых клеток и мишеней при фотодинамической терапии (ФДТ). **Материал и методы.** Проведен анализ баз данных Scopus, WoS, MedLine и найден 31 источник, в котором рассматривается данная проблема. **Результаты.** ФДТ является важным инструментом для изучения путей, ведущих к полной девитализации злокачественной опухоли. Причем субклеточные мишени при ФДТ обуславливаются свойствами фотосенсибилизаторов (ФС). Особенно эффективными мишенями являются лизосомы и митохондрии, в том числе для ФС I класса – фотофрина. Этим объясняется эффективность фотофрина, хотя он имеет слабую полосу поглощения в области 630 нм с ограниченной глубиной проникновения в ткани. Весьма актуальной становится разработка новых ФС, имеющих субклеточные мишени фотофрина, но с полосой поглощения в длинноволновой области, такие ФС идеальны для ФДТ. В клиническую практику уже внедрены ФС II поколения. Показана результативность ФДТ с применением фотодитазина. Установлены механизмы действия и мишени этого ФС. К последним относятся стенка сосудов, цитоплазматические мембраны и внутренние структуры опухолевых клеток. Основной тип гибели неопластических клеток при ФДТ с фотодитазином – прямой фотокоагуляционный и ишемический некроз паренхимы опухоли из-за разрушения сосудистого русла новообразования. Значительное внимание уделяется разработке новых ФС, а именно, производным бактериохлорофилла-а, которые обладают интенсивным поглощением излучения в длинноволновой области спектрального диапазона. К ним относится конъюгат дисульфид-БПИ, имеющий в своем составе 2 молекулы дипропоксибактериопурпуринимида и остаток цистамина, результаты использования которого показали его высокую эффективность, обусловленную разрушением сосудистого русла опухоли, быстрым замедлением и/или прекращением пролиферативной активности клеток и их гибелью путем некроза и апоптоза. Быстрый прогресс в области изучения механизмов действия ФДТ показал, что запуск аутофагии с использованием лизосомального компартмента для деградации и утилизации поврежденных клеточных органелл и параптоз, связанный с дефектными белками в эндоплазматическом ретикулуме, также играют важную роль в элиминации опухолевых клеток. **Заключение.** Апоптоз, аутофагия и параптоз могут возникать после фотоповреждения митохондрий, лизосом или эндоплазматического ретикулума. Баланс путей клеточной гибели часто является определяющим фактором эффективности ФДТ.

**Ключевые слова:** фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, фотофрин, фотодитазин, апоптоз, некроз, некроптоз, аутофагия, параптоз.

## FORMS OF CELL DEATH AND TARGETS AT PHOTODYNAMIC THERAPY

I.V. Reshetov<sup>1,2,3</sup>, S.V. Korenev<sup>4</sup>, Yu.S. Romanko<sup>1,2</sup>

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia<sup>1</sup>

8/2, Trubetskaya St., 119991, Moscow, Russia. E-mail: ad\_astrum2000@mail.ru<sup>1</sup>

Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia<sup>2</sup>

91, Volokolamskoe shosse, 125371, Moscow, Russia<sup>2</sup>

Moscow University named after S.Yu. Witte, Moscow, Russia<sup>3</sup>

12/1, 2nd Kozhukhovskiy proezd, 115432, Moscow, Russia<sup>3</sup>

I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia<sup>4</sup>

14, A. Nevsky St., 236016, Kaliningrad, Russia<sup>4</sup>

### Abstract

**The aim of the study** is to study the results of the most significant studies on the forms of tumor cell death and targets in photodynamic therapy (PDT). **Material and Methods.** On the problem, we analyzed the Scopus, WoS, MedLine databases and found 31 sources. **Results.** PDT is an important tool for studying the pathways leading to the complete devitalization of a malignant tumor. Moreover, subcellular targets in PDT are determined by the properties of photosensitizers (PS). Particularly effective targets are lysosomes and mitochondria, including those for class I PS, photofrin. This explains the effectiveness of photofrin, although it has a weak absorption band in the region of 630 nm with a limited penetration depth into tissues. The development of new PSs with subcellular targets of photofrin, but with an absorption band in the long-wavelength region, is becoming very topical. Such FS are ideal for PDT. Second-generation PSs have already been introduced into clinical practice. The effectiveness of PDT with the use of photoditazine was shown. The mechanisms of action and targets of this PS have been established. The latter include the vessel wall, cytoplasmic membranes, and internal structures of tumor cells. The main type of neoplastic cell death during PDT with photoditazine is direct photocoagulation and ischemic necrosis of the tumor parenchyma due to the destruction of the neoplasm vascular bed. Today, considerable attention is paid to the development of other new PSs, namely, bacteriochlorophyll- $\alpha$  derivatives, which have an intense absorption of radiation in the long-wavelength region of the spectral range. These include the disulfide-BPI conjugate, which contains 2 molecules of dipropoxybacteriopurpurinimide and a cystamine residue, the results of which showed its high efficiency due to the destruction of the tumor vascular bed, the rapid slowdown and/or cessation of cell proliferative activity and their death by necrosis and apoptosis. Rapid progress in studying the mechanisms of action of PDT has shown that autophagy triggering using the lysosomal compartment to degrade and utilize damaged cell organelles and paraptosis associated with defective proteins in the endoplasmic reticulum also play an important role in the elimination of tumor cells. **Conclusion.** Apoptosis, autophagy, and paraptosis can occur after photodamage to mitochondria, lysosomes, or the endoplasmic reticulum. The balance of cell death pathways is often a determining factor in the effectiveness of PDT.

**Key words:** photodynamic therapy; photosensitizer; photofrin; photoditazine; apoptosis; necrosis; necroptosis; autophagy; paraptosis.

Фотодинамическая терапия – метод лечения рака, включающий системное введение фотосенсибилизатора, который в некоторой степени накапливается в опухолевой ткани. По прошествии определенного времени опухоль облучается с помощью наружного облучения либо с помощью интерстициальных оптических волокон. ФС возбуждается светом с образованием долгоживущего триплетного состояния, которое может реагировать с окружающим кислородом с образованием активных форм кислорода, таких как синглетный кислород и/или гидроксильные радикалы, которые убивают опухолевые клетки, разрушают кровеносные сосуды опухоли и приводят к регрессу и некрозу опухоли [1].

К настоящему времени накоплен большой объем информации, свидетельствующий об эф-

фективности этого вида терапии [2]. Совершенствованию метода способствует создание новых источников света, которые могут обеспечить широкое использование и клиническое признание фотомедицинских стратегий, включая ФДТ и фотобиомодуляцию [3]. Сочетание этих фотомедицинских технологий обеспечит дальнейший прогресс в лечении онкологических заболеваний [4]. Повышению уверенности в завтрашнем дне ФДТ придадут результаты исследований при терапии опухолей, плохо реагирующих на лечение, например рака поджелудочной железы и мезотелиомы [5].

Тем не менее применение ФДТ в значительной мере тормозится недостаточным уровнем знаний о механизмах необратимого повреждения опухолевых клеток [6]. ФДТ способна стать инструментом

для изучения путей, ведущих к гибели клеток. При этом субклеточные мишени при ФДТ во многом определяются свойствами ФС, способных преимущественно сенсibilизировать злокачественные клетки к световому воздействию.

В начале 60-х гг. прошлого столетия Липсон и соавт. обнаружили фотосенсibilизирующий эффект с использованием производного гемато-порфирина – HpD, хотя данный ФС и не отличался химической чистотой. Его структура состояла из набора мономерных и олигомерных простых и сложных эфиров порфиринов [7]. В 1978 г. Догерти с соавт. очистили HpD, произвели фотофрин и показали, что энергия фотодинамического процесса с использованием фотофрина примерно в 100 раз выше, чем энергия, необходимая ионизирующему излучению для достижения того же уровня уничтожения новообразования. Фотофрин стал первым клинически одобренным ФС для лечения рака. Началась современная эра применения ФДТ [8].

Сегодня фотофрин по-прежнему является наиболее широко используемым ФС во всем мире. Однако он имеет много недостатков, в том числе длительный период полураспада, который длится от недель до месяцев, что приводит к длительной повышенной светочувствительности кожи, и небольшой пик поглощения в области 630 нм, затрудняющий проникновение излучения в объемные опухоли. С тех пор было разработано несколько сотен ФС для повышения эффективности ФДТ в борьбе с раком и многими другими заболеваниями и инфекциями [9].

По сравнению с фотофрином большинство ФС второго поколения представляют собой чистые одиночные соединения и имеют высокие квантовые выходы синглетного кислорода. Они возбуждаются на более длинных волнах, что обеспечивает более глубокое проникновение света в ткани и может использоваться для лечения глубоко расположенных опухолей, что приводит к повышению эффективности лечения [10].

До недавнего времени считалось, что гибель клеток при проведении ФДТ является результатом одного из трех различных процессов: некроза, апоптоза или аутофагии [11]. Количественно смоделирован эффект гибели клеток при ФДТ [12]. При этом апоптоз – первый тип программируемой гибели клеток – считается одной из основных форм элиминации опухолевых клеток, опосредуемых ФДТ. Основным механизмом апоптоза клеток, индуцированного ФДТ, тесно связан с содержанием активных форм кислорода. В результате активирования ФС лазерным излучением генерируется большое количество активных форм кислорода, повреждающих клеточные структуры, в том числе ДНК [13], с минимальным воздействием на окружающие ткани. Пути сигнальной трансдукции от поврежденной ДНК до запуска гибели клеток путем апоптоза хорошо изучены [14].

Длительное время некроз рассматривался как неконтролируемая форма клеточной гибели, морфологическими признаками которой являлись набухание и гомогенизация цитоплазмы с деструкцией органелл на фоне стохастической деградации ДНК, неспецифической компактизации хроматина и последующего разрыва клеточных мембран с выходом содержимого клеток во внеклеточное пространство и развитием воспалительной реакции. Причиной гибели при некрозе считают «энергетическую катастрофу» – падение содержания АТФ в клетках до уровня, не совместимого с жизнью [15].

Понятие некроптоз («necroptosis», программируемый некроз) – третий тип генетически регулируемой гибели клеток – сформировалось около 20 лет назад на основании данных о том, что существует сигнальный путь инициации некроза в ответ на связывание рецепторами молекул суперсемейства фактора некроза опухолей на фоне подавления апоптоза [16]. Сигнальные пути при некроптозе подробно изложены в обзоре [17].

Клетки, подвергающиеся аутофагии – второму типу программируемой клеточной гибели, – используют аутофагический/лизосомальный компартмент для деградации и утилизации поврежденных клеточных органелл и макромолекул путем самопереваривания. Морфологически этот процесс характеризуется образованием в цитоплазме многочисленных аутофагосом – вакуолей, ограниченных двойной мембраной [18].

Учитывая вышеизложенное, становится очевидным, что понимание путей клеточной гибели и взаимосвязи между ними крайне важно для разработки новых эффективных методов лечения рака, включая ФДТ. Так, недавно стало ясно, что существует ряд подтипов апоптоза и что между апоптозом, некрозом и аутофагией существует некоторое совпадение [19].

В настоящее время есть понимание того, что эрадикация опухоли может быть усилена, если ФДТ включать в «комбинированные» протоколы. При использовании химиотерапии или комбинации ФС появляется возможность сохранения их эффективности при применении пониженных дозировок лекарственного препарата. Начало апоптотической гибели после ФДТ в конечном результате приводит к значительному повышению результативности лечения, что способно компенсировать неоптимальную доставку света и кислорода в опухоль [20]. Кроме того, ФДТ в комбинации с лучевой терапией может значительно повысить чувствительность опухоли к лучевой терапии, тем самым улучшить качество жизни. С помощью противоопухолевых иммунных агентов ФДТ может успешно применяться для лечения резистентных новообразований, метастазов и предотвращения рецидивов опухоли [21].

Способность ФС воздействовать на определенные субклеточные мишени позволяет на новом

уровне изучать пути гибели клеток. Фотосенсибилизирующие агенты могут инициировать повреждение самых различных клеточных структур, прежде всего это касается митохондрий, лизосом и плазматических мембран. Поэтому характеристика новых ФС часто включает информацию об участках субклеточной локализации этих фотосенсибилизирующих агентов. Недавние исследования показали, что особенно эффективной мишенью ФС при проведении ФДТ являются лизосомы и митохондрии [20]. Видимо, этим объясняется эффективность упомянутого выше фотофрина, имеющего относительно слабую полосу поглощения в области 630 нм, поскольку субклеточные мишени находятся в пределах диапазона действия этого ФС [22].

Излучение с длиной волны 630 нм имеет довольно ограниченную глубину проникновения. Поэтому очень актуальной становится разработка нового ФС, имеющего субклеточные мишени фотофрина, но с полосой поглощения в ближнем ИК-диапазоне. Такой ФС может быть идеальным для ФДТ. Пока ученые находятся в поиске такого препарата, хорошую эффективность показывают и ФС II класса. Продемонстрирована результативность ФДТ с использованием российского ФС фотодитазина (производного хлорина еб). Раскрыты механизмы действия и установлены основные тканевые и клеточные мишени этого ФС, включающие эндотелий кровеносных сосудов и плазматическую мембрану опухолевых клеток. Внутриклеточными мишенями являются также внутренние клеточные структуры и механизмы, отвечающие за пролиферацию и биосинтез [23].

Основной формой клеточной гибели после ФДТ с использованием фотодитазина является прямой фотокоагуляционный некроз, который обусловлен деструкцией фотосенсиблированных структур клетки. В результате альтерации сосудов новообразования развивается и ишемический некроз. Уровень индуцированного апоптоза при этом не зависит от плотности подведенной световой энергии [24].

Сегодня, разрабатывая новые ФС для проведения ФДТ крупных, глубокозалегающих новообразований, особое внимание уделяют синтезу производных бактериохлорофилла-*a*, которые имеют интенсивное поглощение света в длинноволновой области. Представлены результаты недавнего применения нового ФС дисульфида-БПИ, показывающие его высокую активность. При этом наблюдались разрушение сосудистого русла и быстрое ингибирование пролиферативной активности опухолевых клеток с последующей их девитализацией в результате запуска апоптоза и некроза. Цитостатический эффект и деструкция микроциркуляторного русла, а также последующее развитие некроза обусловлены, по всей вероятности, прямым воздействием светового излуче-

ния на сенсibilизированные дисульфидом-БПИ клеточные элементы паренхимы и стромы новообразования. Снижение пролиферативной активности клеток опухоли, судя по всему, обусловлено непосредственно прямым влиянием продуктов реакций данного ФС на внутриклеточные мишени. При этом также нельзя исключить возможный вклад появляющейся гипоксии, которая быстро развивается в условиях нарушения гемодинамики и повышенного расходования кислорода при ФДТ. Согласно представленным данным, эффективность ФДТ с дисульфидом-БПИ обуславливается последовательностью происходящих в паренхиме опухоли и окружающих тканях изменений, носящих деструктивный и воспалительный характер. Кроме этого, большое значение имеет репопуляционный потенциал клеток опухоли, выживших после ФДТ. Вероятно, если сохраняются выжившие опухолевые клетки, то это происходит из-за неравномерности накопления ФС в эффективной концентрации в некоторых слабо васкуляризованных участках опухоли. Эти результаты свидетельствуют о перспективности использования дисульфида-БПИ для ФДТ злокачественных новообразований и необходимости дальнейших работ в этом направлении [25, 26].

Как показали недавние исследования, еще одна форма гибели клеток – параптоз, который обычно связан с дефектными белками в эндоплазматическом ретикулуме, – может быть более частым результатом ФДТ, чем предполагалось ранее. Несмотря на то, что биохимических тестов на параптоз пока нет, морфологию этого процесса можно определить по появлению множественных цитоплазматических вакуолей [27, 28]. Параптоз, индуцированный ФДТ, может быть путем гибели клеток с нарушенной программой апоптоза [29]. Использование ФДТ для изучения параптоза может служить еще одним примером потенциального применения селективного фотоповреждения для изучения путей смерти клетки.

Апоптоз, аутофагия и параптоз могут возникать после фотоповреждения митохондрий, лизосом или эндоплазматического ретикулума. Баланс этих путей часто является определяющим фактором общей эффективности терапии [30]. Фотоповреждение органелл приведет к контролируемой гибели клеток, а не к мутагенному процессу в ядрах. При этом контролируемая гибель клеток приводит к отсутствию некроза тканей, что создает риск неконтролируемой воспалительной реакции [31].

### **Заключение**

Способность фотосенсибилизирующих агентов создавать фотоповреждения в определенных субклеточных участках оказалась полезной для изучения путей гибели клеток и определения оптимальных мишеней для повышения эффективности противоопухолевой терапии.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hamblin M.R., Abrahamse H. Factors Affecting Photodynamic Therapy and Anti-Tumor Immune Response. *Anticancer Agents Med Chem.* 2021; 21(2): 123–36. doi: 10.2174/1871520620666200318101037.
2. Hamblin M.R. Photodynamic Therapy for Cancer: What's Past is Prologue. *Photochem Photobiol.* 2020 May; 96(3): 506–16. doi: 10.1111/php.13190.
3. Chen H., He J., Lanzafame R., Stadler I., Hamidi H.E., Liu H., Celli J., Hamblin M.R., Huang Y., Oakley E., Shafirstein G., Chung H.K., Wu S.T., Dong Y. Quantum dot light emitting devices for photomedicine applications. *J Soc Inf Disp.* 2017; 25(3): 177–84. doi: 10.1002/jsid.543.
4. Negri L.B., Martins T.J., da Silva R.S., Hamblin M.R. Photobiomodulation combined with photodynamic therapy using ruthenium phthalocyanine complexes in A375 melanoma cells: Effects of nitric oxide generation and ATP production. *J Photochem Photobiol B.* 2019; 198: 111564. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2019.111564.
5. Kessel D. Thomas J. Dougherty: An Appreciation. *Photochem Photobiol.* 2020 May; 96(3): 454–7. doi: 10.1111/php.13144.
6. Романко Ю.С., Каплан М.А., Иванов С.А., Галкин В.Н., Молочкова Ю.В., Куницевиц Ж.С., Третьякова Е.И., Сухова Т.Е., Молочков В.А., Молочков А.В. Эффективность фотодинамической терапии базально-клеточной карциномы с использованием фотосенсибилизаторов различных классов. *Вопросы онкологии.* 2016; 62(3): 447–450. [Romanko Yu.S., Kaplan M.A., Ivanov S.A., Galkin V.N., Molochkova Yu.V., Kuntsevich Zh.S., Tret'yakova 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): 447–450. (in Russian)].
7. Lee C.N., Hsu R., Chen H., Wong T.W. Daylight Photodynamic Therapy: An Update. *Molecules.* 2020; 25(21): 5195. doi: 10.3390/molecules25215195.
8. Abrahamse H., Hamblin M.R. New photosensitizers for photodynamic therapy. *Biochem J.* 2016; 473(4): 347–64. doi: 10.1042/BJ20150942.
9. Li W.P., Yen C.J., Wu B.S., Wong T.W. Recent Advances in Photodynamic Therapy for Deep-Seated Tumors with the Aid of Nanomedicine. *Biomedicines.* 2021; 9(1): 69. doi: 10.3390/biomedicines9010069.
10. Wang X., Luo D., Basilion J.P. Photodynamic Therapy: Targeting Cancer Biomarkers for the Treatment of Cancers. *Cancers (Basel).* 2021; 13(12): 2992. doi: 10.3390/cancers13122992.
11. López-Marín N., Mulet R.J. In silico modelling of apoptosis induced by photodynamic therapy. *J Theor Biol.* 2018; 436: 8–17. doi: 10.1016/j.jtbi.2017.09.028.
12. López-Marín N., Mulet R., Rodríguez R. Photodynamic therapy: toward a systemic computational model. *J Photochem Photobiol B Biol.* 2018; 189: 201–13. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2018.10.020.
13. Pan Z., Fan J., Xie Q., Zhang X., Zhang W., Ren Q., Li M., Zheng Q., Lu J., Li D. Novel sulfonamide porphyrin TBPoS-2OH used in photodynamic therapy for malignant melanoma. *Biomed Pharmacother.* 2021; 133: 111042. doi: 10.1016/j.biopha.2020.111042.
14. Савицкая М.А., Онищенко Г.Е. Механизмы апоптоза. *Биохимия.* 2015; 80(11): 1613–27. [Savitskaya M.A., Onishchenko G.E. Mechanisms of apoptosis. *Biochemistry.* 2015; 80(11): 1613–27. (in Russian)].
15. Edinger A.L., Thompson C.B. Death by design: apoptosis, necrosis and autophagy. *Curr Opin Cell Biol.* 2004; 16(6): 663–9. doi: 10.1016/j.ccb.2004.09.011.
16. Giampietri C., Starace D., Petrongaro S., Filippini A., Ziparo E. Necroptosis: molecular signaling and translational implications. *Int J Cell Biol.* 2014. doi: 10.1155/2014/490275.
17. de Almagro M.C., Vucic D. Necroptosis: Pathway diversity and characteristics. *Semin Cell Dev Biol.* 2015; 39: 56–62. doi: 10.1016/j.semdb.2015.02.002.
18. Liu G., Bi Y., Wang R., Wang X. Self-eating and self-defense: autophagy controls innate immunity and adaptive immunity. *J Leukoc Biol.* 2013; 93(4): 511–9. doi: 10.1189/jlb.0812389.
19. D'Arcy M.S. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol Int.* 2019; 43(6): 582–92. doi: 10.1002/cbin.11137.
20. Kessel D., Evans C.L. Promotion of proapoptotic signals by lysosomal photodamage: mechanistic aspects and influence of autophagy. *Photochem Photobiol.* 2016; 92(4): 620–3. doi: 10.1111/php.12592.
21. Zhang Q., Li L. Photodynamic combinational therapy in cancer treatment. *J BUON.* 2018; 23(3): 561–7.
22. Kessel D. Photodynamic therapy: promotion of efficacy by a sequential protocol. *J Porphyr Phthalocyanines.* 2016; 20(1–4): 302–6. doi: 10.1142/S1088424616500073.
23. Романко Ю.С., Цыб А.Ф., Каплан М.А., Попучиев В.В. Влияние фотодинамической терапии с фотодитазинном на морфофункциональные характеристики саркомы М-1. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2004; 138(12): 658–664. [Romanko Yu.S., Tsyb A.F., Kaplan M.A., Popuchiev V.V. Influence of photodynamic therapy with photoditazine on morphofunctional characteristics of M-1 sarcoma. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2004; 138(12): 658–664. (in Russian)].
24. Романко Ю.С., Цыб А.Ф., Каплан М.А., Попучиев В.В. Зависимость противоопухолевой эффективности фотодинамической терапии от плотности световой энергии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2005; 139(4): 456–461. [Romanko Yu.S., Tsyb A.F., Kaplan M.A., Popuchiev V.V. Dependence of the antitumor efficacy of photodynamic therapy on the density of light energy. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2005; 139(4): 456–461. (in Russian)].
25. Южаков В.В., Бурмистрова Н.В., Фомина Н.К., Бандурко Л.Н., Севаньяева Л.Е., Старовойтова А.В., Яковлева Н.Д., Цыганова М.Г., Ингель И.Э., Островерхов П.В., Каплан М.А., Грин М.А., Мажуга А.Г., Миронов А.Ф., Галкин В.Н., Романко Ю.С. Морфофункциональные характеристики саркомы М-1 крыс после фотодинамической терапии с производным бактериохлорофилла а. *Biomedical Photonics.* 2016; 5(4): 4–14. [Yuzhakov V.V., Burmistrova N.V., Fomina N.K., Bandurko L.N., Sevankayeva L.E., Starovoitova A.V., Yakovleva N.D., Tsyganova M.G., Ingel I.E., Ostroverkhov P.V., Kaplan M.A., Grin M.A., Mazhuga A.G., Mironov A.F., Galkin V.N., Romanko Yu.S. Morphofunctional characteristics of rat M-1 sarcoma after photodynamic therapy with a bacteriochlorophyll a derivative. *Biomedical Photonics.* 2016; 5(4): 4–14. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2016-5-4-4-14.
26. Mironov A.F., Grin M.A., Pantushenko I.V., Ostroverkhov P.V., Ivanenkov Y.A., Filkov G.I., Plotnikova E.A., Karmakova T.A., Starovoitova A.V., Burmistrova N.V., Yuzhakov V.V., Romanko Y.S., Abakumov 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.
27. Kessel D., Reiners J.J. Effects of combined lysosomal and mitochondrial photodamage in a non-small-cell lung cancer cell line: the role of paraptosis. *Photochem Photobiol.* 2017; 93(6): 1502–8. doi: 10.1111/php.12805.
28. Kessel D. Paraptosis and Photodynamic Therapy: A Progress Report. *Photochem Photobiol.* 2020; 96(5): 1096–100. doi: 10.1111/php.13242.
29. Kessel D., Cho W.J., Rakowski J., Kim H.E., Kim H.C. Effects of HPV Status on Responsiveness to Ionizing Radiation vs Photodynamic Therapy in Head and Neck Cancer Cell lines. *Photochem Photobiol.* 2020; 96(3): 652–7. doi: 10.1111/php.13150.
30. Kessel D. Apoptosis, Paraptosis and Autophagy: Death and Survival Pathways Associated with Photodynamic Therapy. *Photochem Photobiol.* 2019; 95(1): 119–125. doi: 10.1111/php.12952.
31. Lange N., Szlasa W., Saczko J., Chwilkowska A. Potential of Cyanine Derived Dyes in Photodynamic Therapy. *Pharmaceutics.* 2021; 13(6): 818. doi: 10.3390/pharmaceutics13060818.

Поступила/Received 14.11.2021

Одобрена после рецензирования/Revised 14.06.2022

Принята к публикации/Accepted 30.06.2022

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**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 «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»; 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.

**Корнев Сергей Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, директор института, ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта» (г. Калининград, Россия). SPIN-код: 5257-4476. ORCID: 0000-0003-2310-0576.

**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 «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (г. Москва, Россия). E-mail: ad\_astrum2000@mail.ru. SPIN-код: 7703-4911. Researcher ID (WOS): L-5965-2014. Author ID (Scopus): 7801463724. ORCID: 0000-0001-8797-5932.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Решетов Игорь Владимирович**: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Корнев Сергей Владимирович**: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

#### *Финансирование*

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

#### *Конфликт интересов*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### ABOUT THE AUTHORS

**Igor V. Reshetov**, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia; Head of department Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency; Scientific director of the faculty, Moscow University named after S.Yu. Witte (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6701353127. ORCID: 0000-0002-0909-6278.

**Sergey V. Korenev**, MD, Professor, Director of the Institute, I. Kant Baltic Federal University (Kaliningrad, Russia). ORCID: 0000-0003-2310-0576.

**Yuri S. Romanko**, MD, DCs, Professor of the Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia; Professor of the Department, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency (Moscow, Russia). E-mail: ad\_astrum2000@mail.ru. Researcher ID (WOS): L-5965-2014. Author ID (Scopus): 7801463724. ORCID: 0000-0001-8797-5932.

#### AUTHOR CONTRIBUTION

**Igor V. Reshetov**: development of the concept of work, analysis of scientific work, introduction of valuable intellectual content.

**Sergey V. Korenev**: development of the concept of work, analysis of scientific work, introduction of valuable intellectual content.

**Yuri S. Romanko**: development of the concept of scientific work, collection and processing of data, writing a manuscript.

#### *Funding*

*This study required no funding.*

#### *Conflict of interests*

*The authors declare that they have no conflict of interest.*