

ВКЛЮЧЕНИЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА РАДАХЛОРИНА В ПОЛИМЕРНЫЕ МИКРОЧАСТИЦЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ УЛУЧШЕНИЯ ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

А.М. Мирошкина

аспирант,
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Москва)
E-mail: asyamir@mail.ru

С.П. Кречетов

к.м.н.,
Московский физико-технический институт (МФТИ) (Моск. обл., г. Долгопрудный)

Н.Л. Соловьева

к.фарм.н., доцент,
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Москва)

И.И. Краснюк

д.фарм.н., профессор,
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Москва)

Широкое применение фотодинамической терапии как метода лечения онкологических заболеваний связано с его высокой эффективностью и относительно меньшим числом побочных эффектов. Разработки путей включения фотосенсибилизаторов в полимерные микрочастицы в качестве системы доставки позволяют увеличить накопление таких частиц клетками опухоли и уменьшить проявление системных нежелательных эффектов.

На основе биосовместимого блок-сополимера молочной и гликолевой кислот методом двойной эмульсии получены микрочастицы с включением фотосенсибилизатора радахлорина, перфтордекалина и магнитных наночастиц. Показано, что воздействие на полученные микрочастицы светового излучения, используемого при фотодинамической терапии, сопровождается образованием синглетного кислорода, интенсифицируемого при наличии в полимерной матрице микрочастиц перфтордекалина и магнитных наночастиц.

Результаты исследований позволяют рассматривать полученные микрочастицы в качестве депо радахлорина для местного применения при фотодинамической терапии опухолей.

Ключевые слова: микрочастицы, радахлорин, перфтордекалин, магнитные наночастицы, фотодинамическая терапия.

Для цитирования: Мирошкина А.М., Кречетов С.П., Соловьева Н.Л., Краснюк И.И. Включение фотосенсибилизатора радахлорина в полимерные микрочастицы как перспективное направление улучшения его эффективности при фотодинамической терапии опухолей. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021;24(2):9-14. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-02-02>

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – перспективный метод в лечении онкологических заболеваний, обладающий высокой эффективностью и относительно меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с химиотерапией [1]. Его распространение в клинической практике связано с высоким коэффициентом положительного результата в лечении опухолей на ранних стадиях, а также повышением выживаемости и качества жизни пациентов при неоперабельных опухолях [2].

В основе метода ФДТ лежит способность предварительно введенных в организм фотоактивных веществ – фотосенсибилизаторов (ФС) – генерировать синглетный кислород в результате потенцирования фотохимических реакций под воздействием лазерного облучения с определенной длиной волны. Несмотря на то, что молекулярные исследования, работы по поиску и синтезу новых ФС и разработка новых источников светового облучения значительно увеличили клиническую эф-

фективность ФДТ [3], одновременно интенсивно ведутся работы по созданию систем доставки ФС на основе микро- и наночастиц.

Привлекательность использования микрочастиц (МЧ) заключается в том, что они могут накапливаться в опухоли после захвата их клетками с помощью эндоцитоза, что способствует преодолению лекарственной устойчивости опухолей [4] и значительному увеличению накопления фотосенсибилизаторов в опухолевой ткани по сравнению со свободным ФС [5], а также увеличению высвобождения ФС и пролонгированию его действия по сравнению со свободной формой.

Подбор фотосенсибилизатора для ФДТ осуществляется с учетом селективности накопления ФС в опухоли, его спектральных характеристик и интенсивности поглощения в красной области спектра, а также устойчивости при хранении. Использование хлорина Е6 как действующего вещества для фотодинамической терапии широко распространено в ФДТ, исходя из его спектральных характеристик, высокой фотодинамической активности *in vitro*, *in vivo*. Однако применение хлорина Е6 также характеризуется ограниченной растворимостью в воде [6], что затрудняет его клиническое использование. На основе хлорина Е6 созданы разные лекарственные препараты, в том числе в виде его водорастворимых производных, такие как радахлорин (Россия), талопорфин (США), фотодитазин (Россия).

Радахлорин© (РХ) является фотосенсибилизатором второго поколения, используемым для флуоресцентной диагностики и ФДТ злокачественных опухолей [7]. В качестве действующих веществ он содержит натриевые соли хлорина Е6 (до 90%), хлорина Р6 (5–7%) и пурпурина 5 (1–5%). Наличие у РХ выраженного максимума (662 нм) в красной области спектра поглощения и высокого квантового выхода образования синглетного кислорода при поглощении света в этой области [8] обеспечивают высокую фототоксичность препарата *in vivo* и *in vitro* [9]. Эффективность ФДТ с использованием РХ показана для злокачественных новообразований кожи, легких, желудочно-кишечного тракта, мочеполовых путей [9], однако медицинское использование выявило ряд нежелательных эффектов, таких как: нестабильные спектральные характеристики, вызванные растворимой формой лекарства; ограниченный срок годности; заметная кожная фототоксичность, вызванная невысокой скоростью выведения фотосенсибилизаторов из организма [10].

Включение РХ в микрочастицы рассматривается как перспективное направление повышения эффективности его использования для ФДТ и флуоресцентной диагностики [11]. Создание таких частиц должно способствовать внутриклеточному накоплению и депонированию РХ, а также пролонгированию его действия. Это позволит ещё больше локализовать действие этого фотосенсибилизатора и увеличить продолжительность терапевтического окна для ФДТ.

Цель исследования – получение биосовместимых биodeградируемых полимерных микрочастиц с включением РХ, их возможная оптимизация посредством включения перфторуглеродов и магнитных наночастиц, оценка возможности их использования для ФДТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для изготовления МЧ в качестве источника фотосенсибилизатора использовали концентрат для приготовления раствора для инфузий «Радахлорин» (РАДА-ФАРМА, Россия), содержащий 3,5 мг/мл смеси натриевых солей хлорина Е6, хлорина Р6, пурпурина 5. В работе использовали: блоксополимер 65:35 молочной и гликолевой кислот (СМГК) RESOMER RG 653 Н (Evonik Industries AG, Германия); лецитин LIPOIDS 100 (LIPOID GMBH, Германия); перфтордекалин (ПФД), 1,3 дифенилбензофуран (ДФБФ), диметилсульфоксид (Sigma, США); поливиниловый спирт 18-88 (Merck, Германия); метилцеллюлоза А4М (Ashland, США). Хлористый метилен, ацетонитрил, а также реактивы, применявшиеся для приготовления буферных растворов (Химмед, Россия), имели квалификацию химически чистый или чистый для анализа. Суспензия стабилизированных олеиновой кислотой гидрофобных магнитных наночастиц (МНЧ) в хлороформе (18,5 мг/мл) предоставлена Е.Л. Колчиным (Лаборатория нанобиотехнологий МФТИ, Россия). В работе использовали деионизованную воду, полученную на установке обратного осмоса УВОИ 1812С6 (МЕДИАНА ФИЛЬТР, Россия).

Метод изготовления микрочастиц. Для приготовления МЧ по методу множественной дисперсии «твердое в масле в воде» (Т/М/В) 30 мкл раствора для инфузий «Радахлорин» лиофильно высушивали и диспергировали в 2,5%-ном растворе СМГК и лецитина в хлористом метиле. Полученную первичную дисперсию «твердое в масле» эмульгировали по каплям во вторичной водной дисперсионной среде 20 мл водного раствора 1%

поливинилового спирта и 0,5% метилцеллюлозы при температуре 4 °С с использованием Ultra Turrax 25 (ИКА, Германия). Полученную вторичную эмульсию Т/М/В смешивали с 500 мл воды, охлажденной до 4 °С, и выдерживали в течение 6 ч при комнатной температуре с перемешиванием при 300 мин⁻¹ верхнеприводной мешалкой Eurostar 20 digital (ИКА, Германия) с пропеллерным перемешивающим элементом для удаления дихлорметана и затвердевания МЧ. Созревшие микрочастицы осаждали центрифугированием 10 мин при 2000 g. Супернатант сливали, а осадок промывали ресуспензированием в 50 мл воды с последующим осаждением в указанных выше условиях. Таковую отмывку МЧ от компонентов вторичной дисперсионной среды выполняли трижды. Отмытые МЧ замораживали при минус 25 °С и высушивали в течение 15 ч в лиофильной сушилке VaCo 2 (ZIRBUS, Германия).

При включении в МЧ стабилизированных олеиновой кислотой МНЧ и ПФД, на стадии получения первичной дисперсии «твердое в масле», в 2,5%-ный раствор СМГК и лецитина в хлористом метиле добавляли 55 мкл концентрированной суспензии МНЧ и 20 мкл ПФД, с последующим диспергированием лиофилизата РХ.

Измерение размеров и дзета-потенциала микрочастиц. Размеры и дзета-потенциал микрочастиц измеряли в водной суспензии на анализаторе размеров частиц и дзета-потенциала Photocor Compact-Z (Фотокор, Россия).

Определения содержания РХ в микрочастицах. Для определения содержания РХ навеску МЧ растворяли в ацетонитриле и измеряли оптическую плотность при 664 нм против ацетонитрила. В качестве калибровки использовали растворы РХ в ацетонитриле, получаемые разведением раствора для инфузий «Радахлорин». Содержание воды в калибровочных растворах было менее 0,05% по объему. Измерения оптической плотности и снятие оптических спектров поглощения образцов проводили на спектрофотометре UV 3600 (Shimadzu, Япония).

Генерация синглетного кислорода микрочастицами. Способность РХ в составе МЧ к образованию синглетного кислорода при условиях, приближенных к ФДТ, оценивали при облучении светом светоизлучающего диода (СИД) LZ1 00R202 (OSRAM SYLVANIA LED Engin, США) с максимумом излучения 660 нм. В стандартную кювету спектрофотометра при температуре 25 °С по-

мещали 2 мл суспензии, содержащей примерно 5 мг МЧ в 50 mM калий-фосфатном буфере с pH 7,4. К суспензии добавляли 20 мкл 1 mM раствора ДФБФ в этаноле; кювету в заданное время облучали сверху светом СИД. До и после облучения измеряли оптическую плотность при 415 нм в полосе поглощения ДФБФ, превращающегося при взаимодействии с синглетным кислородом в эндоперекись, не поглощающую при этой длине волны [13].

Убыль оптической плотности использовали в качестве характеристики интенсивности образования синглетного кислорода. Образование синглетного кислорода микрочастицами, содержащими РХ, сравнивали с образованием синглетного кислорода в растворе РХ. В этом случае в кювету спектрофотометра вместо суспензии МЧ помещали 2 мл 8,7 мкг/мл раствора РХ в указанном калий-фосфатном буфере.

Статистическая обработка. Статистическую обработку экспериментальных данных выполняли с использованием программы Microsoft Office Excel. Приводимые экспериментальные данные представляют собой среднее ± стандартное отклонение по результатам как минимум трех независимых измерений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Предварительно проведенные эксперименты показали, что включение РХ в микрочастицы по методу множественной эмульсии «вода в масле в воде» (В/М/В), очень низкое и составляет менее 1% от максимально возможного при использовании в качестве дисперсной фазы раствора для инфузий «Радахлорин». Причиной этому может быть выраженная амфифильность хлоринов [14], обуславливающая частичное растворение РХ в хлористом метиле.

Твёрдый остаток лиофильно высушенного раствора для инфузий «Радахлорин» оказался не растворим и не диспергируем в дисперсионной среде в виде раствора СМГК в хлористом метиле, что делало невозможным получение МЧ по методу множественной дисперсии Т/М/В. Однако добавление в этот раствор 0,1% лецитина способствовало диспергированию в получаемой дисперсионной среде лиофилизата, растворению РХ и значительному увеличению включения фотосенсибилизатора в полимерную матрицу микрочастиц, получаемых по методу Т/М/В (табл. 1).

Таблица 1. Характеристики микрочастиц

Состав МЧ	Размер (радиус) МЧ, мкм	Дзета-потенциал МЧ, мВ	Содержание РХ в МЧ, мкг/мг	Включение РХ в МЧ*, %
СМКГ+РХ	0,132 ± 0,020	-19,5 ± 4,5	0,45 ± 0,03	11,1 ± 0,95
СМКГ+РХ+МНЧ	0,287 ± 0,019	-23,6 ± 6,8	3,36 ± 0,47	86,7 ± 12,4
СМКГ+РХ+ПФД	0,211 ± 0,019	-15,8 ± 4,1	0,25 ± 0,04	15,1 ± 2,9
СМКГ+РХ+ПФД+МНЧ	0,469 ± 0,015	-19,6 ± 1,8	1,31 ± 0,23	81,5 ± 15

Примечание: * – доля от теоретического содержания РХ в микрочастицах при условии его полного включения.

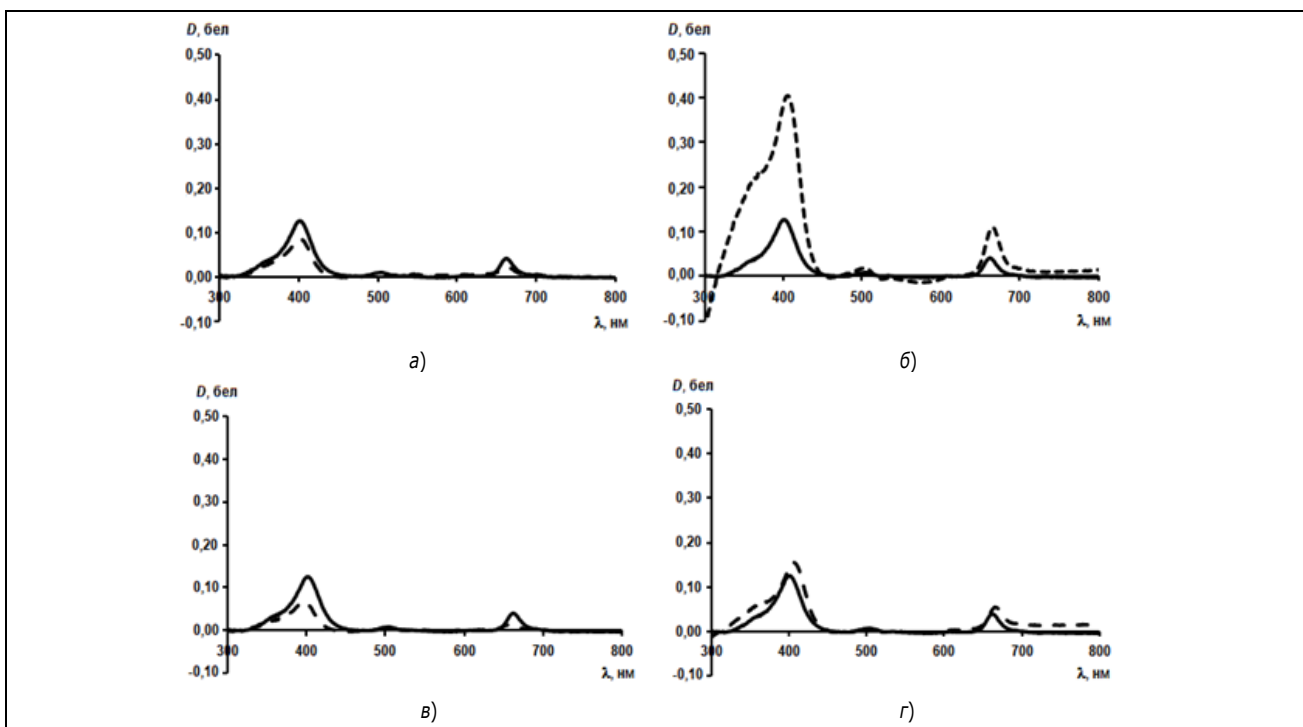


Рис. 1. Спектры поглощения РХ (сплошная линия, 8,75 мкг/мл) и МЧ (пунктирная линия, 1 мг/мл) в ацетонитриле: а – СМКГ+РХ; б – СМКГ+РХ+МНЧ; в – СМКГ+РХ+ПФД; г – СМКГ+РХ+ПФД+МНЧ

На спектрах поглощения раствора микрочастиц, полученных по методу Т/М/В, в ацетонитриле присутствуют характерные для РХ пики (рис. 1): длинноволновый в районе 662 нм и коротковолновый в районе 402 нм. Это указывает на то, что РХ, инкапсулированный в МЧ, сохраняет исходные оптические свойства, важные для ФТД.

Содержание РХ в МЧ оказывается достаточным для генерации синглетного кислорода при облучении водной суспензии микрочастиц красным СИД с излучением в области 660 нм (рис. 2).

Присутствие в полимерной матрице ПФД и МНЧ значительно увеличивает генерацию синглетного кислорода микрочастицами. В случае ПФД это может быть связано с повышенным общим содержанием кислорода в дисперсии из-за его большей растворимости в перфторуглеродах.

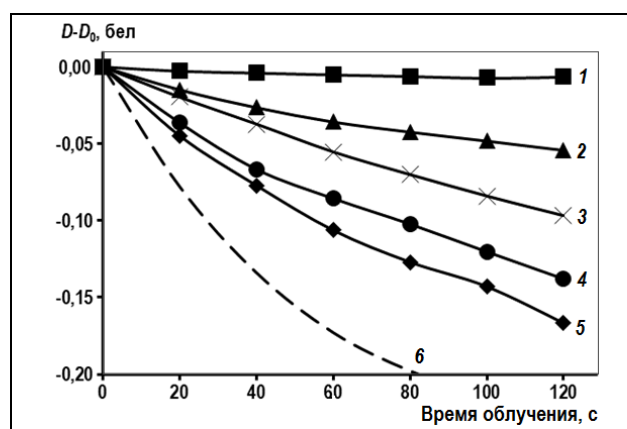


Рис. 2. Образование синглетного кислорода МЧ и РХ в 50 мМ калий-фосфатном буфере с рН 7,4 при облучении СИД с $\lambda_{\max} = 660$ нм: 1 – МЧ (СМКГ) и ДФБФ; 2 – МЧ (СМКГ+РХ) с ДФБФ; 3 – МЧ (СМКГ+РХ+ПФД+МНЧ) с ДФБФ; 4 – МЧ (СМКГ+РХ+ПФД) с ДФБФ; 5 – МЧ (СМКГ+РХ+МНЧ) с ДФБФ; 6 – РХ и ДФБФ

Интенсификация образования синглетного кислорода в присутствии МНЧ может быть объяснена выявленным увеличением включения РХ в МЧ в этом случае. Включение МНЧ в полимерную матрицу МЧ достигает $27,5\% \pm 5,8$ без ПФД и $35,5\% \pm 1,9$ в присутствии ПФД.

Согласно полученным данным, метод множественной дисперсии Т/М/В позволяет получить МЧ субмикронного размера с инкапсулированным в них РХ.

Поскольку МЧ имеют размер до одного микрона и отрицательный заряд за счет наличия в используемой для получения МЧ СМГК карбоксильных концевых групп, то их поглощение клетками должно протекать, в основном, по типу фагоцитоза. Созревание эндосом в таком случае включает их слияние с лизосомами и сопровождается закислением внутренней среды до pH 4,5, при котором несущественно ускоряется разрушение МЧ из СМГК, но значительно снижается растворимость РХ в воде и повышается его липофильность [15]. Это является предпосылкой для удержания высвобождающегося РХ в клетках опухоли.

Включение РХ в полимерную матрицу МЧ позволяет снизить его токсический системный эффект по сравнению с действием свободного ФС. Присутствие в полимерной матрице микрочастиц МНЧ значительно увеличивает включение РХ, что дает возможность рассматривать такие частицы в качестве перспективных управляемых систем доставки. Способность магнитных наночастиц реагировать на внешнее переменное магнитное поле и преобразовывать поглощенную электромагнитную энергию в тепло позволяет рассматривать полученные МЧ с включением МНЧ в качестве гипертермических агентов для дополнительного разрушения опухоли [16]. Накопление и удерживание МЧ с включением МНЧ в пораженной области с помощью внешнего магнитного поля дает возможность их использования в качестве агентов для диагностики посредством визуализации частиц с помощью МРТ. Такую систему доставки лекарственных средств можно использовать в качестве депо при местном введении в опухоль или артериальной эмболизации проблемной области, с постепенным высвобождением фотосенсибилизаторов в среду.

Выводы

Результаты исследования показывают, что на основе биodeградируемого СМГК могут быть получены биосовместимые микрочастицы с доста-

точным включением РХ для проявления ими фотодинамических свойств. Присутствие в полимерной матрице МНЧ и ПФД позволяет рассматривать такие частицы в качестве депо при артериальной эмболизации или местном введении в проблемную область с более высоким процентом высвобождения действующего вещества. Образование микрочастиц синглетного кислорода под воздействием светового излучения, характерного для ФДТ, позволяет прогнозировать пути дальнейшего исследования полученных микрочастиц на цитотоксичность в культуре клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Филоненко Е.В., Серова Л.Г. Фотодинамическая терапия в клинической практике. *Biomedical Photonics*. 2016; 5(2): 26–37.
2. Гамаюнов С.В., Шахова Н.М., Денисенко А.Н. и др. Фотодинамическая терапия – преимущества новой методики и особенности организации службы. *ТМЖ*. 2014; 2: 56.
3. Allison R.R., Downie G.H., Cuenca R., et al. Photosensitizers in clinical PDT. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2004; 27: 42.
4. Zhou L., Wang H., Li Y. Stimuli-responsive nanomedicines for overcoming cancer multidrug resistance. *Theranostics*. 2018; 8(4): 1059–1074.
5. Kalyane D., Raval N., Maheshwari R., Tambe V., Kalia K., Tekade R.K. Employment of enhanced permeability and retention effect (EPR): Nanoparticle-based precision tools for targeting of therapeutic and diagnostic agent in cancer. *Mater. Sci. Eng.* 2019; 98: 1252–1276.
6. Чан Тху Хай Иен, Раменская Г.В., Оборотова Н.А. Фотосенсибилизаторы хлоринового ряда в ФДТ опухолей. *Российский биотерапевтический журнал*. 2009; 8(4): 95–104.
7. Privalov V.A., Lappa A.V., Kochneva E.V. Five years' experience of photodynamic therapy with new chlorin photosensitizer. *Proc. SPIE*. 2005; 5863: 186–198.
8. Vargas F., Díaz Y., Yartsev V., Marcano A., Lappa A. Photo-physical properties of novel PDT photosensitizer Radachlorin in different media. *Ciencia*. 2004; 12:70–77.
9. Douillard S., Olivier D., Patrice T. *In vitro* and *in vivo* evaluation of Radachlorin® sensitizer for photodynamic therapy. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2009; 8: 405–413.
10. Реушеников А.В. Фотосенсибилизаторы в современной клинической практике (обзор). *Материалы научно-практической конференции оториноларингологов ЦФО РФ «Лазерные технологии в оториноларингологии»* / Под ред. В.Г. Зенгера и А.Н. Наседкина. Тула. 2007.
11. Темнов А.А., Склифас А.Н., Кукушкин Н.И. и др. Влияние триблоксополимеров полиоксиэтилена-полиоксипропилена на степень загрузки в мезенхимальные стволовые клетки микрочастиц на основе сополимеров молочной и гликолевой кислот, содержащих хлорин е{6} и бромистый этидий. *Биофизика*. 2019; 64(2): 307–315.
12. Lei Shi, Xiuli Wang, Feng Zhao, et al. *In vitro* evaluation of 5-aminolevulinic acid (ALA) loaded PLGA nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine*. 2013; 2669–2776.
13. Miyoshi N., Tomita G. Production and reaction of singlet oxygen in aqueous micellar solutions using pyrene as photosensitizer. *Zeitschrift für Naturforschung B*. 1978; 33(6): 622–627.
14. Sahai D., Lo J.L., Hagen I.K., Bergstrom L. et al. Metabolically convertible lipophilic derivatives of pH-sensitive am-

- phipathic photosensitizers. *Photochem. Photobiol.* 1993; 58(6): 803–808.
15. Vermathen M., Marzorati M., Vermathen P., Bigler P. pH-dependent distribution of chlorin e6 derivatives across phospholipid bilayers probed by NMR spectroscopy. *Langmuir* 2010; 26(13): 11085–11094.
16. Zheng Wang, Fan Zhang, Dan Shao, et al. Nanobullets Combine Photodynamic Therapy and Magnetic Hyperthermia to Potentiate Synergetic Anti-Metastatic Immunotherapy. *Adv. Sci.* 2019; 1901690: 1–10.

Поступила 24 ноября 2020 г.

INCLUSION OF RADACHLORIN PHOTOSENSITIZER INTO POLYMERIC MICROPARTICLES AS A PROMISING APPROACH TO IMPROVE ITS EFFICIENCY IN PHOTODYNAMIC THERAPY

© Authors, 2021

A.M. Miroshkina

Post-graduate Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

E-mail: asyamir@mail.ru

S.P. Krechetov

Ph.D. (Med.), Moscow Institute of Physics and Technology (State University) (Moscow region, Dolgoprudny, Russia)

N.L. Solovyeva

Ph.D. (Pharm.), Associate Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

I.I. Krasnyuk

Dr.Sc. (Pharm.), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

The widespread use of photodynamic therapy as a method for treating oncological diseases is associated with its high efficiency and fewer side effects. The development of methods for the inclusion of photosensitizers into polymeric microparticles as delivery systems makes it possible to increase the accumulation of such particles by tumor cells and to reduce the manifestation of systemic undesirable effects. Based on a biocompatible copolymer poly(lactic-co-glycolic acid) microparticles with the inclusion of the photosensitizer radachlorin, perfluorodecalin, and magnetic nanoparticles were obtained by the double emulsion method. It is shown that exposure of the obtained microparticles to light radiation used in photodynamic therapy is accompanied by the formation of singlet oxygen, intensified by the presence of perfluorodecalin and magnetic nanoparticles in the polymer matrix. The research results make it possible to consider the obtained microparticles as a depot of radachlorin for local use in photodynamic therapy of tumors.

Key words: *microparticles, radachlorin, perfluorodecalin, magnetic nanoparticles, photodynamic therapy.*

For citation: Miroshkina A.M., Krechetov S.P., Solovyeva N.L., Krasnyuk I.I. Inclusion of radachlorin photosensitizer into polymeric microparticles as a promising approach to improve its efficiency in photodynamic therapy. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry.* 2021;24(2):9–14. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-02-02>

REFERENCES

- Filonenko E.V., Serova L.G. Fotodinamicheskaja terapija v klinicheskoj praktike. *Biomedical Photonics.* 2016; 5(2): 26–37.
- Gamajunov S.V., Shahova N.M., Denisenko A.N. i dr. Fotodinamicheskaja terapija – preimushhestva novoj metodiki i osobnosti organizacii sluzhby. *TMZh.* 2014; 2: 56.
- Allison R.R., Downie G.H., Cuenca R., et al. Photosensitizers in clinical PDT. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* 2004; 27: 42.
- Zhou L., Wang H., Li Y. Stimuli-responsive nanomedicines for overcoming cancer multidrug resistance. *Theranostics.* 2018; 8(4): 1059–1074.
- Kalyane D., Raval N., Maheshwari R., Tambe V., Kalia K., Tekade R.K. Employment of enhanced permeability and retention effect (EPR): Nanoparticle-based precision tools for targeting of therapeutic and diagnostic agent in cancer. *Mater. Sci. Eng.* 2019; 98: 1252–1276.
- Chan Thi Haj Jen, Ramenskaja G.V., Oborotova N.A. Fotosensibilizatory hlorinovogo rjada v FDT opuholej. *Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal.* 2009; 8(4): 95–104.
- Privalov V.A., Lappa A.V., Kochneva E.V. Five years' experience of photodynamic therapy with new chlorin photosensitizer. *Proc. SPIE.* 2005; 5863: 186–198.
- Vargas F., Díaz Y., Yartsev V., Marcano A., Lappa A. Photophysical properties of novel PDT photosensitizer Radachlorin in different media. *Ciencia.* 2004; 12: 70–77.
- Douillard S., Olivier D., Patrice T. In vitro and in vivo evaluation of Radachlorin® sensitizer for photodynamic therapy. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2009; 8: 405–413.
- Reshetnikov A.V. Fotosensibilizatory v sovremennoj klinicheskoj praktike (obzor). *Materialy nauchno-prak-ticheskoj konferencii otorinolaringologov CFO RF «Lazernye tehnologii v otorinolaringologii» / Pod red. V.G. Zengera i A.N. Nasedkina.* Tula. 2007.
- Temnov A.A., Sklifas A.N., Kukushkin N.I. i dr. Vlijanie tribloksopolimerov polioksijetilena-polioksiopropi-lena na stepen' zagruzki v mezenhimal'nye stvolovye kletki mikrochastic na osnove sopolimerov molochnoj i glikolevoj kislot, soderzhashhij hlorin e(6) i bromistyj jetidij. *Biofizika.* 2019; 64(2): 307–315.
- Lei Shi, Xiuli Wang, Feng Zhao, et al. In vitro evaluation of 5-aminolevulinic acid (ALA) loaded PLGA nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine.* 2013; 2669–2776.
- Miyoshi N., Tomita G. Production and reaction of singlet oxygen in aqueous micellar solutions using pyrene as photosensitizer. *Zeitschrift für Naturforschung B.* 1978; 33(6): 622–627.
- Sahai D., Lo J.L., Hagen I.K., Bergstrom L. et al. Metabolically convertible lipophilic derivatives of pH-sensitive amphipathic photosensitizers. *Photochem. Photobiol.* 1993; 58(6): 803–808.
- Vermathen M., Marzorati M., Vermathen P., Bigler P. pH-dependent distribution of chlorin e6 derivatives across phospholipid bilayers probed by NMR spectroscopy. *Langmuir* 2010; 26(13): 11085–11094.
- Zheng Wang, Fan Zhang, Dan Shao, et al. Nanobullets Combine Photodynamic Therapy and Magnetic Hyperthermia to Potentiate Synergetic Anti-Metastatic Immunotherapy. *Adv. Sci.* 2019; 1901690: 1–10.