



Обзор литературы
УДК 66.091:615.31
<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-1-14>

КОМБИНИРОВАННОЕ ДЕЙСТВИЕ ФОТО- И РАДИОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ Х-ЛУЧАМИ

Ольга Вячеславовна Шевченко^{1✉}, Наталья Геннадьевна Плехова², Михаил Азарьевич Медков³

^{1,2}Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

^{1✉}tarakovaolga@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3113-3995>

²pl_nat@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8701-7213>

³Институт химии ДВО РАН, Владивосток, Россия

³medkov@ich.dvo.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9417-0312>

Аннотация. Эффективный метод фотодинамической терапии (ФДТ) при онкологических заболеваниях основан на возбуждении хромофорных молекул внешними источниками света, под воздействием которых в клетках инициируется генерация цитотоксических активных форм кислорода (АФК). Однако, применение этого метода ограничивается глубиной проникновения в ткани организма длин волн видимого спектра. Недавние достижения в разработке комплексных фотосенсибилизаторов (КФС) с включением молекул, активируемых Х-излучением, являются перспективными для применения и неинвазивной терапии глубоко расположенных опухолей. В рамках представленного обзора обсуждена эволюция методов ФДТ, индуцированной действием Х-лучей. Указывается, что синергетическое действие комбинированной радио- и фотодинамической терапии повышает противоопухолевую эффективность и позволяет преодолевать ограничение глубины проникновения света, характерное для традиционной ФДТ при значительном снижении токсичного действия доз облучения при радиотерапии. Показано, что разработки и исследования в области Х-ФДТ имеют большое значение для биомедицинской науки и практики.

Ключевые слова: фотосенсибилизаторы, фотодинамическая терапия, активные формы кислорода, сцинтилляторы, Х-лучи, радиотерапия

Для цитирования: Шевченко О.В. Комбинированное действие фото- и радиодинамической терапии, индуцированной Х-лучами / О.В. Шевченко, Н.Г. Плехова, М.А. Медков // Дальневосточный медицинский журнал. – 2024. – № 1. – С. 81-91. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-1-14>.

COMBINED EFFECT OF PHOTO- AND RADIODYNAMIC THERAPY INDUCED BY X-RAYS

Olga V. Shevchenko^{1✉}, Natalia G. Plekhova², Michail A. Medkov³

^{1,2}Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

^{1✉}tarakovaolga@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3113-3995>

²pl_nat@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8701-7213>

³Institute of Chemistry FEB RAS, Vladivostok, Russia

³medkov@ich.dvo.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9417-0312>

Abstract. An effective method of photodynamic therapy (PDT) in oncological diseases is based on the excitation of chromophore molecules by external light sources, under the influence of which the generation of cytotoxic reactive oxygen species (ROS) is initiated in cells. However, the application of this method is limited by the depth of penetration into the tissues of the body of the wavelengths of the visible spectrum. Recent advances in the development of complex photosensitizers (CPS) with the inclusion of molecules activated by X-radiation are promising for the use and non-invasive therapy of deep-seated tumors. The evolution of X-ray-induced PDT methods is discussed. It is indicated that the synergistic effect of combined radio- and photodynamic therapy increases antitumor effectiveness and allows one to overcome the limitation in the depth of light penetration characteristic of traditional PDT while significantly reducing the toxic effect of radiation doses during radiotherapy. It has been shown that developments and research in the field of X-PDT are of great importance for biomedical science and practice.

Keywords: photosensitizer, photodynamic therapy, reactive oxygen species, scintillators, X-rays, radiotherapy



For citation: Shevchenko O.V. Combined effect of photo- and radiodynamic therapy induced by X-rays / O.V. Shevchenko, N.G. Plekhova, M.A. Medkov // Far Eastern medical journal. – 2024. – № 1. – P. 82-91. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-1-14>.

Фотодинамическая терапия зарекомендовала себя как неинвазивный способ лечения ряда онкологических патологий, включая рак поджелудочной железы, пищевода, легких и немеланомный рак кожи [1-3]. Однако, более широкое клиническое применение этого метода ограничивается возможностью его использования при условии облучения длинами волн инфракрасного диапазона (ИК) [1, 3]. Лечение опухолей, не достижимых для указанных длин волн, требует инвазивные эндоскопические или лапароскопические подходы, которые также могут быть ограничены пределами возможностей используемого источника света из-за лимитированной проникаемости в ткани [4]. В этом случае, в процессе фотодинамической терапии возможны такие побочные эффекты, как болевой синдром, отеки и высокая светочувствительность здоровых тканей [1-4]. Активация фотосенсибилизатора X-лучами позволяет проводить неинвазивное лечение глубоко расположенных опухолей, поскольку они относительно слабо поглощаются или рассеиваются в условиях *in vivo*. В настоящем обзоре рассмотрены основополагающие принципы и эволюция метода синергетической фотодинамической терапии, активируемой X-лучами, обсужден механизм их действия и перспективы развития метода.

1. Фотохимические и фотофизические аспекты фотодинамической терапии

1.1. Активные формы кислорода:

процесс генерации и механизм действия

В отсутствие источников внешнего воздействия ионизирующего излучения активные формы кислорода являются побочными продуктами клеточного метаболизма и образуются в процессе ферментативных реакций. Генерация АФК осуществляется внутри клетки с помощью окислительно-восстановительного фермента никотинамидадениндинуклеотидфосфат оксидаза (НАДФН-оксидаза) [5]. Инициировать возникновение АФК возможно также экзогенными способами, например, фотовозбуждением хромофорных молекул в ультрафиолетовом и видимом диапазоне длин волн. Индуцированное повышение уровня АФК запускает механизмы окислительного стресса в клетке, что может привести к воспалению, апоптозу, некрозу и аутофагии [6]. Системное введение и оптическое возбуждение экзогенных светочувствительных молекул, приводящее к продукции активных форм кислорода с подавлением антиоксидантной реакции организма и последующей гибелью клеток, является основой метода фотодинамической терапии [7].

1.2. Механизм клеточной гибели при фотодинамической терапии

При поглощении фотона молекулой хромофора в диапазоне 600-850 нм (согласно принципа ФДТ)

осуществляется переход электрона из основного низкоэнергетического синглетного состояния S_0 на орбиталь с более высокой энергией без изменения спина. Переход в состояние S_1 занимает $\sim 10^{-15}$ с. Прямой переход из промежуточного состояния S_1 в триплетное возбужденное состояние T_1 невозможен за счет сохранения спинового момента [8].

При ФДТ молекула фотосенсибилизатора (ФС) в возбужденном триплетном состоянии может подвергаться одному из двух типов фотохимических реакций [9, 10]. В реакциях Типа I фотосенсибилизатор взаимодействует с находящейся рядом молекулой, передавая либо протон (H^+), с образованием анион-радикала, либо электрон, образуя катион-радикал. Далее эти радикалы могут реагировать с близлежащими субстратами, такими как мембраны клеток/органелл или с молекулярным кислородом, результатом чего является генерация активных форм кислорода. Согласно многочисленным исследованиям в ходе реакции Типа I продуцируется супероксидный анион (O_2^-) посредством переноса из возбужденного триплетного состояния фотосенсибилизатора в молекулярный кислород [11-15]. Несмотря на то, что O_2^- не способен вызывать значительного окислительного повреждения, он в присутствии супероксиддисмутазы может подвергаться дисмутации с другой соседней молекулой супероксида с образованием кислорода и перекиси водорода (H_2O_2), которые легко проникаемы для мембраны и имеют ограниченную скорость диффузии. Супероксид может также проявлять свойства восстановителя, отдавая электрон ионам металлов, например, при восстановлении трехвалентного железа (Fe^{3+}) до двухвалентного железа (Fe^{2+}) посредством реакции Фентона [16]. Восстановленное Fe^{2+} легко окисляется H_2O_2 до Fe^{3+} , образуя в процессе гидроксильный радикал ($HO^\bullet$) и гидроксид-ион (OH^-). Затем Fe^{3+} можно восстановить обратно до Fe^{2+} либо другой молекулой H_2O_2 , либо молекулой O_2^- . Супероксид также может реагировать с гидроксильным радикалом с образованием синглетного кислорода (1O_2) или с оксидом азота ($NO^\bullet$) с образованием мощной окисляющей молекулы пероксинитрита ($OONO^\bullet$). Однако, в отличие от супероксида, гидроксильные радикалы не могут быть удалены ферментативной реакцией. Несмотря на короткое время жизни *in vivo* ($\sim 10^{-9}$ с), $HO^\bullet$ может повреждать практически все формы макромолекул, включая углеводы, нуклеиновые кислоты, липиды, жирные кислоты и аминокислоты, зачастую генерируя свободные радикалы и запуская в организме процесс свободнорадикальных цепных реакций [16, 17].

В реакциях Типа II в результате прямой передачи энергии от фотосенсибилизатора к молекулярному кислороду образуется синглетный кислород (1O_2). Эта молекула обладает высокой реакционной способностью и легко взаимодействует с большим количеством



биологических субстратов, включая нуклеиновые кислоты (особенно гуанин), ненасыщенные липиды и аминокислоты [12, 19]. Биологические реакции $^1\text{O}_2$ часто приводят к образованию эндопероксидов, разложение которых приводит к образованию радикалов, инициирующих множество разрушительных химических реакций [18, 20].

Из-за высокой реакционной способности и короткого периода полураспада синглетного кислорода (и гидроксильных радикалов) непосредственное разрушение клеток при ФДТ осуществляется вблизи области образования $^1\text{O}_2$, то есть в месте локализации фотосенсибилизатора. Период полураспада синглетного кислорода в биологических системах обычно составляет <40 нс, что в значительной степени обусловлено эффектом тушения. Это приводит к тому, что радиус действия синглетного кислорода составляет всего 20 нм, что намного меньше размера среднестатистической клетки и меньше размера большинства клеточных органелл [19]. Даже в отсутствие химического тушения (например, в сверхчистой воде) максимальные расстояния диффузии $^1\text{O}_2$ не могут превышать 150 нм [4, 19]. Несмотря на то, что синглетный кислород, образующийся в результате реакций Типа II, признан основой цитотоксического эффекта при ФДТ, недавние исследования показали, что радикалы, образующиеся в результате реакций Типа I, способны приводить к усиленным эффектам ФДТ, особенно, в условиях гипоксии [21, 22].

После возбуждения источником света локализация ФС в значительной степени влияет на клеточный ответ. Гидрофильные ФС усваиваются клетками либо путем транспорта, опосредованного липидами/белками, либо путем эндоцитоза, в то время как гидрофобные молекулы способны быстро диффундировать через плазматические мембраны для проникновения в клетку. Внутриклеточными субстратами для ФС являются: мембраны органелл эндоплазматического ретикула, митохондрии, комплекс Гольджи, лизосомы и плазматическая мембрана [23, 24]. Растворимость синглетного кислорода в липидах и высокое содержание ненасыщенных жирных кислот в этих субстратах приводит к увеличению скорости реакций образования синглетного кислорода до $0,74\text{--}2,4 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ и образованию радикалов – производных кислорода [19, 23]. Перекисные соединения липидов в присутствии микроэлементов могут разлагаться с образованием алкоксильных и пероксильных радикалов, которые приводят к дополнительным свободнорадикальным цепным реакциям, разрушающим липидные мембраны, влияющим на клеточный метаболизм и передачу сигналов [25]. Несмотря на короткий период полураспада *in vivo* и скорость диффузии $^1\text{O}_2$, фотоокисление аминокислотных остатков белка обычно происходит быстрее ($\sim 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) благодаря наличию в белковых структурах двойных связей и серы [19, 25].

Гидроксильные радикалы $\text{HO}\cdot$ имеют еще более короткий период жизни *in vivo*, чем $^1\text{O}_2$ несмотря на то, что они гораздо менее избирательны по своей

активности, так как способны связываться с большинством аминокислот с ограниченной скоростью диффузии. Гидроксильные радикалы могут вступать в несколько типов реакций с аминокислотами, пептидами и белками, а именно, реакции соединения, переноса электронов и выделения водорода [25, 26]. Гидроксильные радикалы повреждают как пептидные остовы, так и боковые цепи аминокислот, образуя при этом разнообразный набор радикальных производных белка [25, 26]. Расщепление пептидной цепи, в первую очередь, инициируется выделением ионов протонов H^+ в α -углеродном положении с последующей реакцией с O_2 с образованием пероксильного радикала. В результате происходит фрагментация и расщепление белковых структур с образованием амидных и карбонильных фрагментов, а также связанных с пептидами гидропероксидов [26]. Гидроксильнорадикальное окисление пептидов и белков также может приводить к образованию свободных аминокислот с помощью реакций, в которых используются азотцентрированные радикалы, не связанные с расщеплением α -углеродной цепи [26]. Одним из интересных направлений современных исследований является изучение окисления белковых структур, катализируемое металлами, за счет избирательного связывания [27, 28].

Окислительные повреждения и разрывы ДНК могут быть реализованы либо через окисление ДНК напрямую, либо косвенно, путем образования $\text{O}_2\cdot^-$, $\text{HO}\cdot$ и $^1\text{O}_2$ [29, 30]. Одноэлектронное окисление происходит, когда фотосенсибилизатор по механизму реакции Типа I в возбужденном триплетном состоянии «отрывает» электрон/атом водорода от основания ДНК. Гуанин особенно восприимчив к одноэлектронному окислению из-за низкого значения потенциала ионизации, образуя промежуточный катион-радикал гуанина, который может либо непосредственно реагировать с лизином, аргинином или серином в белках, и тем самым вызывать перекрестное связывание ДНК и белка, либо подвергаться превращению в 8-Оксогуанин или депротонированию в высокореакционноспособные гуаниновые радикалы ($\text{G}(\cdot\text{H})$) [25].

Известно, что синглетный кислород не вступает в реакцию с 2-дезоксирибозой, и, следовательно, не способен вызывать двухцепочечные разрывы ДНК, в то время как вызванные окислительным стрессом повреждения фрагментов системы репарации ДНК могут приводить к одноцепочечным разрывам [31]. Индуцированное ФДТ перекисное окисление липидов мембран клеток/органелл приводит к образованию реактивных альдегидов и гидроксиалкенолей, которые могут реагировать с основаниями ДНК с образованием производных гуанина и экзоциклических аддуктов ДНК, обладающих высокой мутагенной активностью [4]. В отличие от синглетного кислорода, гидроксильные радикалы могут легко вызывать модификации оснований путем присоединения к двойным связям, конкурируя с реакциями отрыва водорода от метильной группы тимина и 2-аминогруппы гуанина [25]. Гидроксильное отщепление любого водорода от 2-дезоксирибозы приводит к разрывам цепи ДНК [25].

2. Фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии

Оптимальными для клинического применения фотосенсибилизатора являются следующие свойства: простота получения, химическая чистота, высокая фотохимическая стабильность, низкая темновая токсичность, селективное накопление в целевых клетках. Как упоминалось ранее, важным критерием для более глубокого проникновения в ткани является поглощение молекулами ФС света в области 630-930 нм, а также повышение вероятности межсистемного спинового перехода между возбужденным синглетным и триплетным состояниями, которые обуславливают более интенсивное продуцирование синглетного кислорода [32].

В фотодинамической терапии применяются как природные, так и синтетические фотосенсибилизаторы, большинство из которых представляют собой тетрапиррольные макроциклические структуры (порфирины, хлорины, бактериохлорины и фталоцианины) [34-36]. Такие соединения имеют сопряженные π -электронные системы, что обуславливает уникальные фотофизические и фотохимические свойства. Существуют различные классификации ФС. Согласно мнению большинства исследователей в области ФДТ соединения могут быть разделены на три поколения (рис. 1) [34-36].

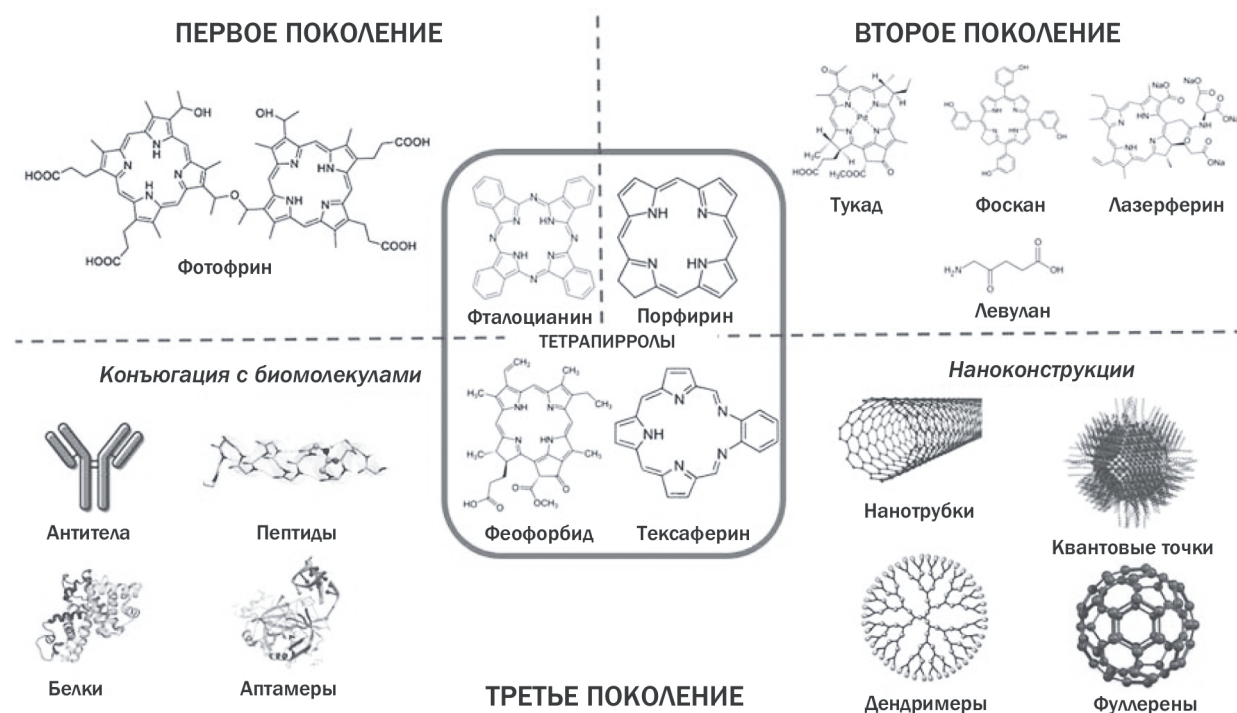


Рис. 1. Поколения фотосенсибилизаторов тетрапирроловой структуры

Фотосенсибилизаторы первого поколения стали известны благодаря открытию гематопорфирина в 1841 году. Позднее были получены его производные, являющиеся основой широко применяемого с 1993 года фотофрина для лечения рака мочевого пузыря, пищевода и желудка [35]. Несмотря на то, что порфирины обладают относительно высокими квантовыми выходами образования АФК при возбуждении в видимом диапазоне длин волн, их общая восприимчивость к воздействию света (фотообесцвечивание), низкие значения поглощения в инфракрасном диапазоне, гидрофобность, склонность к агрегации и низкая селективность значительно ограничивают их клиническое применение. Для устранения этих недостатков к 1980 году было положено начало разработке препаратов второго поколения. На сегодняшний день к ним относят синтетические ФС тетрапирроловой

структуры, которые в зависимости от химических модификаций делятся на порфирины, хлорины, 5-аминолевулиновую кислоту, производные бензопорфирина, фталоцианины, нафтолоцианины, тексафирины, производные тиопурина и аналоги бактериохлорина. Многие из этих ФС одобрены для лечения различных видов рака, однако, такие соединения также обладают рядом недостатков, например, плохой растворимостью в воде, что значительно ограничивает внутривенное введение и биодоступность. Это обуславливает необходимость поиска новых стратегий для разработки более совершенных фотосенсибилизаторов [35].

Целенаправленный синтез ФС третьего поколения подразумевает конъюгацию соединений второго поколения с биологическими компонентами для селективной локализации и таргетной доставки в очаг опухоли с уменьшением повреждения

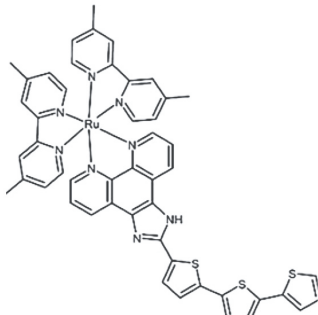
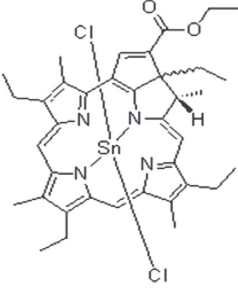
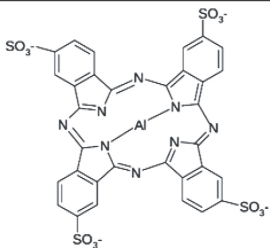


окружающих здоровых тканей. Такими компонентами могут быть: моносахариды, пептиды, белки, липопротеины, моноклональные антитела, направленные к специфическому антигену раковой клетки, маркерам поверхности опухоли (рецепторы фактора роста, рецепторы трансферрина или гормоны). Внедрение нанотехнологий также является актуальным способом разработки ФС. Нано-ФС обладают рядом преимуществ: высокая стабильность, высокая эффективность загрузки (инкапсуляция) или биоконъюгации, регулируемый размер, улучшенные оптические свойства, простота функционализации поверхности, медленная деградация, длительное время циркуляции, высокая биосовместимость и контролируемое высвобождение, что

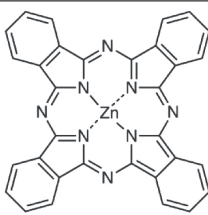
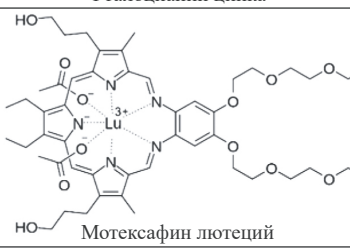
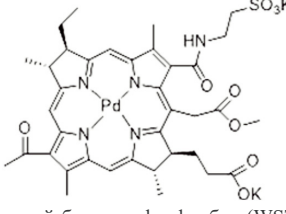
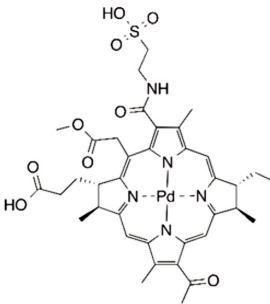
является возможностью повышения эффективности ФДТ [37, 38].

Одной из современных стратегий получения соединений 3-го поколения является введение элементов с высоким зарядом атомного ядра в структуру ФС для улучшения фотостабильности, фотофизических и фотохимических свойств по сравнению с их аналогами, представляющими собой «свободные» молекулы. Такой подход приводит к усиленному образованию триплетных возбужденных состояний, что, в конечном счете, повышает эффективность генерации АФК [39]. Некоторые такие потенциальные ФС уже получены, в настоящее время находятся на стадии клинических испытаний или уже одобрены для применения (таблица).

Таблица – Перечень фотодинамически активных соединений с включением высокозарядных химических элементов, одобренных или проходящих клинические испытания в области фотодинамической терапии рака

Наименование субстанции	Химическая структура и название субстанции	Длина волны поглощения, нм	Статус испытаний
TLD-1433/Ruvidar (Рувидар)	 Рутений–полипиридин	525 нм	Проводятся на модели немешечно-инвазивного рака мочевого пузыря [40, 41]
Purlytin (Пурлитин)	 Этилэтиопурпурин олова	664	Проводятся на моделях базальноклеточного рака, саркомы Капоши, рака предстательной железы и аденокарциномы молочной железы [41, 42]
Photosens (Фотосенс)	 Фталоцианин кремния	675	Проводятся на модели рака кожи [43]
	 Хлорид тетрасульфоната фталоцианина алюминия	676	Проводятся на моделях рака желудка, кожи, губ, полости рта и молочной железы [44]

Окончание таблицы

Наименование субстанции	Химическая структура и название субстанции	Длина волны поглощения, нм	Статус испытаний
	 Фталоцианин цинка	676	Проводятся на модели рака кожи и плоскоклеточного рака [45]
Lutrin (Лутрин)	 Мотексафин лютеций	732	Проводятся на моделях рака предстательной железы, молочной железы, шейки матки, головного мозга, кожи и поверхностного рака [46]
Stakel (Штакел)	 Палладий-бактериофеофорбид (WST11)	750	Проводятся на модели рака простаты [47]
TOOKAD soluble/Padeliporfin (Паделипорфин)	 Палладий-бактериофеофорбид (WST09)	763	Одобен для лечения рака простаты [41]

3. Фотосенсибилизаторы, активируемые X-лучами

Поглощение и рассеяние фотонов в области ближнего ИК-диапазона является одним из основных ограничений ФДТ. С целью обойти этот недостаток разрабатываются подходы, подразумевающие включение хемилюминесцентных или биолуминесцентных молекул в структуры фотосенсибилизаторов для резонансной передачи энергии на расположенные рядом фотонеактивные центры.

Известно, что X-лучи сравнительно слабо поглощают или рассеивают фотоны при прохождении через ткани, особенно в зоне терапевтических энергий (от 25 кэВ до 25 МэВ). Следовательно, существует значительный интерес к разработке ФС, активируемых X-лучами, что позволит проводить лечение глубоко расположенных опухолей, избегая при этом инвазивного лапароскопического/эндоскопического вмешательства, исключая световую цитотоксичность (например, воздействие солнечного света) и устраняя продолжительный фототоксический эффект

на пациента. Традиционные ФС не способны поглощать фотоны такой энергии, поэтому необходимо введение молекул, поглощающих и преобразующих часть энергии падающего излучения в свет с длиной волны, подходящей для его возбуждения [48-51].

3.1. Принцип действия X-лучевой ФДТ

В 2000 году была предложена идея проведения ФДТ, активируемой X-лучами (подразумевалось воздействие рентгеновским излучением) и лишь в 2016 году впервые были начаты исследования механизма X-ФДТ [52]. В 2006 году Чен и Чжан предложили новую стратегию лечения, используя потенциал глубокого проникновения X-излучения в ткани для фотоактивации ФС. Сочетание традиционной лучевой и фотодинамической терапии позволило снизить дозы облучения, тем самым предотвратив сопутствующие повреждения здоровых тканей [52, 53]. Новая система средств для ФДТ, основана на применении люминесцентных наночастиц, образующих комплексы



с ФС [52]. Преимущества этой системы по сравнению с лучевой или фотодинамической терапией следующие:

- не требуется источник света для ФС;
- активация под действием одного источника света;
- использование низких доз воздействия для достижения эффекта;
- уменьшение стоимости при проведении сеанса терапии.

Энергия рентгеновских лучей, используемых в клинической лучевой терапии, находится в диапазоне от сотен килоэлектронвольт (КэВ) до мегаэлектронвольт (МэВ). Большинство традиционных ФС не могут быть эффективно активированы действием Х-лучей. В связи с этим требуется физический преобразователь для поглощения энергии Х-лучей и передачи ее ФС для индукции цитотоксического синглетного кислорода, необходимого для разрушения опухоли. В классической модели Х-ФДТ такая передача энергии достигается путем преобразования поглощенной энергии в оптические фотоны соответствующей длины волны, которые могут эффективно поглощаться фотосенсибилизаторами. Эти преобразователи принято называть сцинтилляторами, проявляющими оптическую люминесценцию, возбуждаемую Х-лучами (X-ray excited optical luminescence, XEOL). Кроме того, существуют и другие возможные механизмы передачи энергии между поглотителями Х-лучей и фотосенсибилизаторами. Например, природный ФС акридиновый оранжевый, который как было показано на моделях саркомы, эффективен при низких дозах излучения без использования специального сцинтилляционного преобразователя [52, 54].

Как показано на рисунке 2, классический процесс Х-ФДТ можно разделить на три основные части.

1. Воздействие на молекулу сцинтиллятора Х-лучей от внешнего источника – процесс XEOL.

2. Энергия XEOL поглощается находящимися в непосредственной близости от сцинтиллятора ФС, которые индуцируют генерацию опухолевыми клетками синглетного кислорода $^1\text{O}_2$ с повреждением фосфолипидов их мембран, причем, в то же время ионизирующее излучение вызывает образование радикалов, оказывающих разрушительное действие на молекулы ДНК.

3. Энергия XEOL и возбужденного ФС индуцируют гибель раковых клеток с помощью комбинации фотодинамических процессов и радиотерапии для достижения более эффективного лечения рака [52].

Таким образом, эффективный перенос энергии в загруженных ФС наносцинтилляторах (называемых наносенсибилизаторами) осуществляется Х-лучами, которые могут использоваться в качестве источника возбуждающего света для применения ФДТ глубоко расположенных опухолей. Исследования подтверждают, что по сравнению с радиотерапией в дозе 0-5 Гр комбинированная Х-ФДТ индуцирует гибель клеток и снижает клоногенность опухолей. Причем,

отмечается, что при радиотерапии клетки, преимущественно, гибнут путем апоптоза в течение суток после воздействия, тогда как при Х-ФДТ, демонстрируется обширный некроз. Уровень перекисного окисления липидов и повреждение клеток (метод ДНК-комет) при воздействии Х-ФДТ в 1,5 раза превышает таковой для радиотерапии [55].

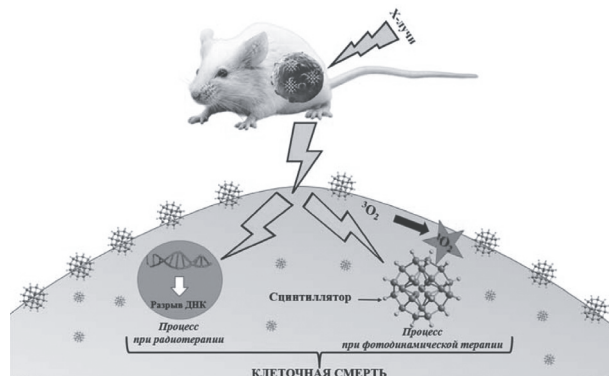


Рис. 2. Схема действия Х-лучевой и ФДТ

Эксперименты *in vitro* подтвердили генерацию синглетного кислорода в процессе ФДТ, в то время как радиотерапия индуцирует радиоллиз воды с образованием гидроксильных радикалов ($\text{OH}^\cdot$). Комбинация радио- и ФДТ может приводить к усилению продукции АФК, которые играют важную роль в повреждении клеточной мембраны и ДНК [56, 57]. Стратегия Х-ФДТ обладает рядом преимуществ по сравнению с традиционной лучевой терапией. Во-первых, Х-ФДТ может убивать клетки, устойчивые только к ЛТ (например, клетки глиобластомы, клетки рака предстательной железы и клетки колоректального рака), так как нарушение клеточной мембраны вместе с повреждением ДНК, вызванные действием комбинированного излучения, синхронно индуцируют апоптоз и некроз опухолевых клеток. Во-вторых, доза облучения, используемая при Х-ФДТ (общая доза <5 Гр), намного ниже, чем принято при традиционной клинической лучевой терапии (общая доза 60-80 Гр), что оказывает меньший побочный повреждающий эффект на нормальные ткани [49].

3.2. Современные достижения в разработке фотосенсибилизаторов для Х-ФДТ

Большинство первоначальных исследований продемонстрировали возможность усиленной генерации синглетного кислорода с помощью сцинтилляторов на основе фторидов и оксидов металлов. Являясь одним из наиболее изученных сцинтилляторов, наноматериалы, допированные редкоземельными элементами, могут поглощать внешнее излучение высокой энергии и переносить его на люминесцентные центры, что приводит к эффективной флуоресценции в области видимого света [51].

В 2008 году группа исследователей синтезировала мезо-тетра(4-карбоксифенил) порфин (МТСР), конъюгированный с 10-15 нм частицами фторида лантаноида



LaF₃:Tb (LaF₃:Tb-МТСР) [58]. При облучении 0,44 Гр в течение мин⁻¹, (13,2 Гр) флуоресценция 9,10-антрацендипропионовой кислоты под влиянием как МТСР, так и LaF₃:Tb-МТСР подавлялась, причем тушение последним удвоилось. При нанесении слоя кремнезема на мезопористый сцинтиллятор LaF₃:Tb и конъюгации с хромофором бенгальским розовым наносенсибилизатор показал эффективную генерацию ¹O₂ при Х-облучении [59]. Длина волны поглощения интегрированного кремнезема внутрь частицы со структурой ядро-оболочка-(Tb₂O₃@SiO₂)-порфирин совпадала с таковой для порфирина, что объясняло интенсивную генерацию ¹O₂ после воздействия этой наночастицы и Х-лучей (5,4 мГр x сек⁻¹) и было подтверждено увеличением эмиссии зонда 3-п-(аминофенил)флуоресцеина [60]. Проведенные исследования подтвердили возможность генерации активных форм кислорода в растворах на модельных Х-ФДТ экспериментах. Полученные результаты явились основой для дальнейшей разработки и исследований на моделях *in vitro* потенциальных ФС, эффективно проникающих в клетку и индуцирующих генерацию цитотоксических АФК в них. Исследование *in vitro* на клетках рака молочной железы человека (MCF-7) воздействия комплекса медь-цистеамин (Cu-Cy), размером 3-10 мкм, показало значительную гибель клеток при активации Х-лучами, а результаты экспериментов *in vivo*, полученные на модели подкожной опухоли, продемонстрировали ингибирование ее роста после инъекции частицами Cu-Cy и облучения в дозе 5 Гр [61]. Несмотря на положительный результат, механизм выработки АФК остался неясным по причине отсутствия в структуре комплекса молекулы ФС. Недавнее исследование продемонстрировало, что наночастицы Cu-Cy могут регулировать микроокружение опухоли для активируемой глутатионом *in situ* усиленной генерации H₂O₂ при химиотерапии лекарственно-устойчивого рака молочной железы [62]. При воздействии однократной дозы 0,5 Гр наносенсибилизатор, состоящий из ядра SrAl₂O₄:Eu (SAO) и оболочки SiO₂, испускает яркую зеленую люминесценцию, поглощаемую ФС мероцианином 540 (MC540) с последующей индукцией генерации ¹O₂ по механизму ФДТ Типа II. По сравнению с низкой цитотоксичностью воздействия облучения на клетки радиорезистентной глиобластомы человека (U87MG), предварительная их инкубация с наносенсибилизатором, а именно, ФС MC540, покрытым мезопористым кремнеземом, с последующим

облучением вызывало снижение жизнеспособности до 38 %. Кроме того, почти полностью подавлялся рост подкожной опухоли U87MG, привитой животным, после внутриопухолевой инъекции наносенсибилизатора M-SAO@SiO₂ и облучения [63]. Были также синтезированы силикатные наносцинтилляторы с контролируемым размером и оптической люминесценцией, возбуждаемой излучением в диапазоне 450-900 нм, модифицированные фотосенсибилизатором бенгальским розовым. При низкой дозе воздействия в 0,75 Гр эти частицы вызвали интенсивную генерацию АФК со значительными ингибирующим эффектом в отношении опухоли при минимальном воздействии на нормальные ткани [64]. С целью повышения эффективности терапии для разработки радиосенсибилизаторов также используют атомы йода в структуре ФС, которые оказывают влияние на продукцию клетками ОН•-радикалов [65].

За последние десятилетия произошли значительные изменения применения ФДТ в качестве нового подхода в стратегии лечения рака. ФДТ, активируемая Х-лучами, продемонстрировала многообещающий терапевтический эффект благодаря сочетанию свойств соединений, используемых для синтеза комплексов, с целью достижения возможности облучения глубоко расположенных опухолей. На сегодняшний день разработка и изучение действия сцинтилляторов и механизмов преобразования энергии является областью интереса многих исследовательских групп. Определен перечень свойств, которыми должен обладать потенциальный сцинтиллятор, к которым относятся высокая эффективность преобразования энергии Х-лучей, гидрофильность и оптимальный размер молекул для внутриклеточного поглощения, высокая стабильность молекулы к действию ионизирующего излучения и отсутствие токсичности при деградации. Использование Х-ФДТ с синергетическим действием позволяет преодолеть ограничение глубины проникновения света, характерное для традиционной ФДТ, и значительно снижать токсичное действие доз облучения при радиотерапии. Тем не менее, по причине сложности на современном этапе технологий синтеза комплексов соединений для такого типа терапии, реальные клинические испытания и применение Х-ФДТ для лечения онкологических заболеваний находятся на стадии научных разработок и доклинических испытаний.

Список источников

1. Alberto M.E., De Simone B.C., Sicilia E., et al. Rational design of modified oxobacteriochlorins as potential photodynamic therapy photosensitizers // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – № 20 (8). – P. 2002. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20082002>.
2. Algorri J.F., Ochoa M., Roldán-Varona P., et al. Photodynamic therapy: A compendium of latest reviews // Cancers. – 2021. – № 13 (17). – P. 4447. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13174447>.
3. Al-Nu'airat J., Oluwoye I., Zeinali N., et al. Review of chemical reactivity of singlet oxygen with organic fuels and contaminants // The Chemical Record. – 2021. – № 21 (2). – P. 315-342. DOI: <https://doi.org/10.1002/tcr.202000143>.



4. Asadian E., Jannesari M., Shahbazi M.A. Application of infrared waves in cancer therapy. In *Electromagnetic Waves-Based Cancer Diagnosis and Therapy*. Academic Press. – 2023: 151-237. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-99628-0.00006-X>.
5. Baptista M.S., Cadet J., Greer A., et al. Photosensitization reactions of biomolecules: definition, targets and mechanisms // *Photochemistry and Photobiology*. – 2021. – № 97 (6). – P. 1456-1483. DOI: <https://doi.org/10.1111/php.13470>.
6. Baskaran R., Lee J., Yang S.G. Clinical development of photodynamic agents and therapeutic applications // *Biomaterials research*. – 2018; 22(1): 1-8. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40824-018-0140-z>.
7. Cai H., Huang Y.L., Li D. Biological metal–organic frameworks: Structures, host–guest chemistry and bio-applications // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2019. – № 378. – P. 207-221. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.12.003>.
8. Chen C., Wu C., Yu J., Zhu X., et al. Photodynamic-based combinatorial cancer therapy strategies: Tuning the properties of nanoplatform according to oncotherapy needs // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2022. № 461. – P. 214495. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2022.214495>.
9. Chen D., Xu Q., Wang W., et al. Type I photosensitizers revitalizing photodynamic oncotherapy // *Small*. – 2021. – № 17 (31). – P. 2006742. DOI: <https://doi.org/10.1002/smll.202006742>.
10. Chen D., Xu Q., Wang W., et al. Type I photosensitizers revitalizing photodynamic oncotherapy // *Small*. – 2021. – № 17 (31). – P. 2006742. DOI: <https://doi.org/10.1002/smll.202006742>.
11. Chen Z., Tian R., She Z., et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2020. – № 152. – P. 116-141. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114477>.
12. Cline B.L., Jiang W., Lee C., et al. Potassium Iodide Nanoparticles Enhance Radiotherapy against Breast Cancer by Exploiting the Sodium-Iodide Symporter. *ACS nano*. – 2021. – № 15 (11). – P. 17401-17411. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsnano.1c01435>.
13. Crous A., Abrahamse H. Aluminium (III) phthalocyanine chloride tetrasulphonate is an effective photosensitizer for the eradication of lung cancer stem cells // *Royal Society Open Science*. – 2021. – № 8 (9). – P. 210148. DOI: <https://doi.org/10.1098/rsos.210148>.
14. Delcanale P., Abbruzzetti S., Viappiani C. Photodynamic treatment of pathogens. *La Rivista del Nuovo Cimento*. – 2022. – № 45 (6). – P. 407-459. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40766-022-00031-4>.
15. Dhaini B., Wagner L., Moinard M., et al. Importance of Rose Bengal Loaded with Nanoparticles for Anti-Cancer Photodynamic Therapy // *Pharmaceuticals*. – 2022. – № 15 (9). – P. 1093. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph15091093>.
16. Di Mascio P., Martinez G.R., Miyamoto S., et al. Singlet molecular oxygen reactions with nucleic acids, lipids, and proteins // *Chemical reviews*. – 2019. – № 119 (3). – P. 2043-2086. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00554>.
17. dos Santos A.F., de Almeida D.Q., Terra L.F., et al. Photodynamic therapy in cancer treatment-an update review // *J. Cancer Metastasis Treat*. – 2019. – № 5 (25). – P. 10-20517, DOI: <http://dx.doi.org/10.20517/2394-4722.2018.83>.
18. Ferrer-Sueta G., Campolo N., Trujillo M., et al. Biochemistry of peroxynitrite and protein tyrosine nitration // *Chemical Reviews*. – 2018. – № 118 (3). – P. 1338-1408. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00568>.
19. Gulcin İ. Antioxidants and antioxidant methods: An updated overview // *Archives of toxicology*. – 2020. – № 94 (3). – P. 651-715. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02689-3>.
20. Hajagos T.J., Liu C., Cherepy N.J., et al. High-Z sensitized plastic scintillators: a review // *Advanced Materials*. – 2018. – № 30 (27). – P. 1706956. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.201706956>.
21. He L., Yu X., Li W. Recent progress and trends in X-ray-induced photodynamic therapy with low radiation doses. *ACS nano*. – 2022. – № 16 (12). – P. 19691-19721. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsnano.2c07286>.
22. Hu J.J., Lei Q., Zhang X.Z. Recent advances in photonanomedicines for enhanced cancer photodynamic therapy // *Progress in Materials Science*. – 2020. – № 114: 100685. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2020.100685>.
23. Jakubaszek M., Goud B., Ferrari S., et al. Mechanisms of action of Ru (II) polypyridyl complexes in living cells upon light irradiation // *Chemical Communications*. – 2018. – № 54 (93). – P. 13040-13059. DOI: <https://doi.org/10.1039/C8CC05928D>.
24. Jia P., Dai C., Cao P., et al. The role of reactive oxygen species in tumor treatment // *RSC advances*. – 2020. – № 10 (13). – P. 7740-7750. DOI: <https://doi.org/10.1039/C9RA10539E>.
25. Karges J. Clinical development of metal complexes as photosensitizers for photodynamic therapy of cancer // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2022. – № 61 (5). – e202112236. DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.202112236>.
26. Kim M.M., Darafsheh A. Light sources and dosimetry techniques for photodynamic therapy // *Photochemistry and Photobiology*. – 2020. – № 96 (2). – P. 280-294. DOI: <https://doi.org/10.1111/php.13219>.
27. Kirsanova D.Y., Gadzhimagomedova Z.M., Maksimov A.Y., et al. Nanomaterials for deep tumor treatment. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. – 2021. – № 21 (6). – P. 677-688. DOI: <https://doi.org/10.2174/138955752066620111161705>.



28. Koju N., Taleb A., Zhou J., et al. Pharmacological strategies to lower crosstalk between nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase and mitochondria // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2019. – № 111. – P. 478-1498. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.128>.
29. Kołodziej U., Maciejczyk M., Zalewska A. Oxidative stress–repair systems of oxidatively damaged biomolecules // *Progress in Health Sciences*. – 2018. – № 8. – P. 141-150. DOI: <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.1118>.
30. Korać J., Stanković D.M., Stanić M., et al. Coordinate and redox interactions of epinephrine with ferric and ferrous iron at physiological pH. *Scientific reports*. – 2018. – № 8 (1). – 3530. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21940-7>.
31. Köse G.G., Karaoğlu G.K., Maden Y.E., et al. Novel silicon phthalocyanine photosensitizers containing carboxylic acid based axial anchoring groups: Electrochemistry, spectroelectrochemistry, and dye sensitized solar cell performance // *Dyes and Pigments*. – 2022. – № 207. – P. 110686. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2022.110686>.
32. Kwiatkowski S., Knap B., Przysupski D., et al. Photodynamic therapy–mechanisms, photosensitizers and combinations // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2018. – № 106. – P. 1098-1107. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.049>.
33. Lan M., Zhao S., Liu W., et al. Photosensitizers for photodynamic therapy. *Advanced healthcare materials*. – 2029. – № 8 (13). – P. 1900132. DOI: <https://doi.org/10.1002/adhm.201900132>.
34. Li X., Lovell J.F., Yoon J., et al. Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer // *Nature reviews Clinical oncology*. – 2020. – № 17 (11). – P. 657-674. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0410-2>.
35. Li X., Luo R., Liang X., et al. Recent advances in enhancing reactive oxygen species based chemodynamic therapy // *Chinese Chemical Letters*. – 2022. – № 33 (5). – P. 2213-2230. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cclet.2021.11.048>.
36. Li Z., Hao S., Ji W., et al. Mechanism of long afterglow in SrAl₂O₄: Eu phosphors. *Ceramics International*. – 2021. – № 47 (23). – P. 32947-32953. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2021.08.193>.
37. Lin L., Song X., Dong X., et al. Nano-photosensitizers for enhanced photodynamic therapy // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. – 2021; 36: 102597. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102597>.
38. Luo T., Nash G.T., Xu Z., et al. Nanoscale metal-organic framework confines zinc-phthalocyanine photosensitizers for enhanced photodynamic therapy // *Journal of the American Chemical Society*. – 2021. – P. 143 (34). – P. 13519-13524. DOI: <https://doi.org/10.1021/jacs.1c07379>.
39. Ma L., Chen W., Schatte G., et al. A new Cu–cysteamine complex: structure and optical properties // *Journal of Materials Chemistry C*. – 2014. – P. 2 (21). – P. 4239-4246. DOI: <https://doi.org/10.1039/C4TC00114A>.
40. Martemucci G., Costagliola C., Mariano M., et al. Free radical properties, source and targets, antioxidant consumption and health // *Oxygen*. – 2020. – № 2 (2). – P. 48-78. DOI: <https://doi.org/10.3390/oxygen2020006>.
41. Moldogazieva N.T., Mokhosoev I.M., Feldman N.B., et al. ROS and RNS signalling: adaptive redox switches through oxidative/nitrosative protein modifications // *Free Radical Research*. – 2018. – P. 52 (5). – P. 507-543. DOI: <https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1457217>.
42. Morita S.Y., Ikeda Y. Regulation of membrane phospholipid biosynthesis in mammalian cells // *Biochemical Pharmacology*. – 2022. – P. 115296. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115296>.
43. Ni J., Wang Y., Zhang H., Sun J.Z., et al. Aggregation-induced generation of reactive oxygen species: mechanism and photosensitizer construction // *Molecules*. – 2021. – № 26 (2). – P. 268. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26020268>.
44. Niculescu A.G., Grumezescu A.M. Photodynamic therapy – an up-to-date review // *Applied Sciences*. – 2021. – № 1 (8). – P. 3626. DOI: <https://doi.org/10.3390/app11083626>.
45. Nogueira L., Tracey A., Alvim R., et al. PD43-01 Updated treatment results from a Phase I study of WST11 phototherapy (VTP) for upper tract urothelial carcinoma // *The Journal of Urology*. – 2021. – № 206 (Supplement 3): e730-e730. DOI: <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002057.01>.
46. Olszowy M., Nowak-Perlak M., Woźniak M. Current Strategies in Photodynamic Therapy (PDT) and Photodynamic Diagnostics (PDD) and the Future Potential of Nanotechnology in Cancer Treatment // *Pharmaceutics*. – 2023. – № 15 (6). – P. 1712. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061712>.
47. Pallavi P., Girigoswami A., Girigoswami K., et al. Photodynamic therapy in cancer. *Handbook of Oxidative Stress in Cancer: Therapeutic Aspects*. – 2022. – P. 1-24. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-16-1247-3_232-1.
48. Perego J., Villa I., Pedrini A., Padovani E.C., et al. Composite fast scintillators based on high-Z fluorescent metal-organic framework nanocrystals // *Nature Photonics*. – 2021. – № 15 (5). – P. 393-400. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41566-021-00769-z>.
49. Plekhova N., Shevchenko O., Korshunova O., et al. Development of Novel tetrapyrrole structure Photosensitizers for cancer Photodynamic therapy // *Bioengineering*. – 2022. – № 9 (2). – P. 82. DOI: <https://doi.org/10.3390/bioengineering9020082>.
50. Poetsch A.R. The genomics of oxidative DNA damage, repair, and resulting mutagenesis // *Computational and Structural Biotechnology Journal*. – 2020. – № 18. – P. 207-219. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.12.013>.



51. Ren X.D., Hao X.Y., Li H.C., et al. Progress in the development of nanosensitizers for X-ray-induced photodynamic therapy // *Drug Discovery Today*. – 2018. – № 23 (10). – P. 1791-1800. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.05.029>.
52. Singh A.K., Malviya R., Moharana A., et al. Photodynamic Therapy of Cancer: Quality and Prospective of Therapy based on Photosensitizer // *Current Cancer Therapy Reviews*. – 2023. – № 19 (3). – P. 223-236. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573394719666230119142053>.
53. Souris J.S., Leoni L., Zhang H.J., et al. X-ray Activated Nanoplatforams for Deep Tissue Photodynamic Therapy // *Nanomaterials*. – 2023. – № 13 (4). – P. 673. DOI: <https://doi.org/10.3390/nano13040673>.
54. Srinivas U.S., Tan B.W., Vellayappan B.A., et al. ROS and the DNA damage response in cancer. *Redox biology*. – 2019. – № 25. – P. 101084. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.101084>.
55. Sun W., Zhou Z., Pratz G., et al. Nanoscintillator-mediated X-ray induced photodynamic therapy for deep-seated tumors: from concept to biomedical applications // *Theranostics*. – 2020. – P. 10 (3). – P. 1296. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.41578>.
56. Teng K.X., Chen W.K., Niu L.Y., et al. BODIPY-based photodynamic agents for exclusively generating superoxide radical over singlet oxygen // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2021. – № 60 (36). – P. 19912-19920. DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.202106748>.
57. Tsubone T.M., Martins W.K., Franco M.S., et al. Cellular compartments challenged by membrane photo-oxidation // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 2021. – № 697. – P. 108665. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108665>.
58. Wang J.X., Gutiérrez-Arzaluz L., Wang X., et al. Heavy-atom engineering of thermally activated delayed fluorophores for high-performance X-ray imaging scintillators // *Nature Photonics*. – 2022. – № 16 (12). – P. 869-875. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41566-022-01092-x>.
59. Wang Z., Zou Y., Li Y., Cheng Y. Metal-containing polydopamine nanomaterials: catalysis, energy, and theranostics // *Small*. – 2020. – № 16 (18). – P. 1907042. DOI: <https://doi.org/10.1002/smll.201907042>.
60. Xiao J., Cong H., Wang S., et al. Recent research progress in the construction of active free radical nanoreactors and their applications in photodynamic therapy // *Biomaterials science*. – 2021. – № 9 (7). – P. 2384-2412. DOI: <https://doi.org/10.1039/D0BM02013C>.
61. Yang L., Gao P., Huang Y., et al. Boosting the photodynamic therapy efficiency with a mitochondria-targeted nanophotosensitizer // *Chinese Chemical Letters*. – 2019. – № 30 (6). – P. 1293-1296. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cclet.2019.03.032>.
62. Yong-Fang Z., Yong-Li Y., Ning Z., et al. LaF3: Tb Nanoparticles Coated with 5-Aminoisophthalic Acid Sensitizer and Their Applications in Immunolabeling and Imaging of Hela Cells // *Chinese Journal of Inorganic Chemistry*. – 2014. – № 30 (10). – P. 2315-2322. DOI: <https://doi.org/10.11862/CJIC.2014.328>.
63. Zhang J., Jiang C., Longo J.P.F., et al. An updated overview on the development of new photosensitizers for anticancer photodynamic therapy // *Acta Pharmaceutica Sinica B*. – 2018. – № 8 (2). – P. 137-146. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2017.09.003>.
64. Zhao X., Liu J., Fan J., et al. Recent progress in photosensitizers for overcoming the challenges of photodynamic therapy: from molecular design to application // *Chemical Society Reviews*. – 2021. – № 50 (6). – P. 185-4219. DOI: <https://doi.org/10.1039/D0CS00173B>.
65. Zhu W., Ma W., Su Y., et al. Low-dose real-time X-ray imaging with nontoxic double perovskite scintillators // *Light: Science & Applications*. – 2020. – № 9 (1). – P. 112. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41377-020-00353-0>.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 12.12.2023.

The article was accepted for publication 12.12.2023.

